

ÜBER DEN PATHOMECHANISMUS
ERWORBENER HAEMOLYTISCHER ANÄMIEN
UND SEINE EXPERIMENTELLEN GRUNDLAGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Johannes Gutenberg - Universität zu Mainz

vorgelegt von

FRIEDRICH KAUL

aus Bad Kreuznach



MAINZ 1961

Dekan: Prof. Dr. Dr. K. Lang
Referent: Priv.-Doz. Dr. L. Friederici
Korreferent: Prof. Dr. R. Duesberg
Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.1961



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

IN DANKBARKEIT
MEINEN LIEBEN ELTERN
GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0053

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung - Geschichte der experimentellen Anämien	1
II. Methoden und Ergebnisse bei experimentellen haemolytischen Anämien	9
a) Agglutination, Haemolyse und Erythrophagocytose sowie Beziehungen zwischen Erythrocyten, Komplement und Properdin	9
b) Die Hetero-Immunisierung	14
c) Die Isoimmunisierung	22
d) Wirkungsweise und Wirkungsort der Antigen-Antikörperreaktionen	24
III. Autoimmunkörperbedingte haemolytische Anämien	33
a) Einleitung und klinische Betrachtung	33
b) Ätiologie und Pathogenese der Autoantikörper und der Versuch der experimentellen Erzeugung	35
c) Die Erscheinung der Paraproteinämie und die Bedeutung der erythrocytären Abwehrfunktion	38
IV. Zusammenfassung	41
Literaturverzeichnis	42

I. EINLEITUNG

Geschichte der experimentellen Anämien

Zu einem Zeitpunkt in der Medizin, als die Mikroskopie die entscheidendsten Aufklärungen im morphologischen Aufbau des Blutes aufwies, waren den Vertretern der Naturwissenschaft erste Aufhellungen in Form experimenteller Grundversuche über Haemolyseerscheinungen gelungen. 1875 stellte Landois fest, daß bei der Mischung roter Blutzellen des Tieres einer Gattung mit Serum eines Tieres einer anderen Gattung gewöhnlich Klumpenbildung oder Agglutination auftrat. Da man sozusagen mit der bakteriellen Immunität belastet war, glaubte man, daß die Agglutination der Erythrocyten ähnlich der der Bakterien sei - also von Antigenen auf ihrer Oberfläche herrühre, die sich mit Antikörpern in dem Serum vereinigten. Der Erythrocyt bot sich fernerhin wegen der sichtbaren Auswirkung seiner Cytolyse für das Experiment an. 1889 wies Metchnikoff auf die bestehende Analogie zwischen baktericider Potenz der Seren und ihre Eigenschaft, Erythrocyten im Blut aufzulösen, hin.

1898 injizierte Bordet Meerschweinchen wiederholt mit defibriniertem Kaninchenblut; dieses Meerschweinchenserum lysierte spezifisch die Kaninchenerythrocyten. Das Serum verhält sich wie ein gegen Bakterien gerichtetes - auf 56° erhitzt, erlöscht die haemolytische Potenz - tritt jedoch wieder auf, wenn man frisches Serum hinzufügt (Begriffsbildung: alexin und substance sensibilisatrice).

Bordet legt auch erstmals experimentell Richtlinien fest betreffs Dosierung und Applikation der haemotoxischen Seren, die zukünftig alle diesbezüglichen Untersuchungen beeinflussen: bei intraperitonealer Injektion erlebt man rasche Lyse der Kaninchenerythrocyten, während sie sich viel langsamer bei subcutaner Injektion zeigt. Zu dieser Zeit erzielten Ehrlich und Morgenroth auch eine erste Isoimmunisierung innerhalb derselben Rasse bei Ziegen; die Aktivität dieser Isolysine wurde allerdings nur in vitro studiert. Noch 1900 erfolgte eine gewisse Präzision in Anordnung und Wirkungsbeobachtung durch Cantacuzene, der den in vivo-Effekt von cytotoxischem Anti-Kaninchenblut-Meerschweinchenserum studierte. Bei Injektion von hohen Dosen trat Tod mit Konvulsionen, bei weniger hohen starke Anaemie ein, während schwache Dosen nach vorübergehender Anaemie eine Vermehrung der Erythrocyten mit Erscheinen junger Zellen bewirkte. In den

folgenden Jahren folgen noch verschiedentlich Abwandlungen mit besseren, im Experiment zum Ausdruck gebrachten Fragestellungen; 1902 sieht so Le-vaditi eine Erythrophagocytose in der Milz nach entsprechender Sensibilisierung. Scazawinska (unter Metchnikoff arbeitend) dehnt die Untersuchungen auf andere Tierarten aus und bemerkt zum Beispiel, daß der Immunmechanismus des Meerschweinchenserums auch bei den Erythrocyten des Krebses wirksam abläuft. Entsprechend diesem zeitlichen Stand experimenteller Erfahrungen hatten Vidal, Abrami und Brulè in den Jahren 1908/09 eine an sich mehr hypothetische - die allerdings auch gewisse klinische Beobachtungen zur Grundlage hatte - erworbene, haemolytische Anaemie postuliert, die von dem familiären haemolytischen Ikterus zu trennen sei. Bekanntlich beherrschte in den darauffolgenden Jahrzehnten diese kongenitale Bluterkrankung die pathogenetische Diskussionsgrundlage des Klinikers. In der Literatur findet sich häufig die Bezeichnung Minkowski-Addison-Krankheit, womit ein Hinweis auf ihre Erstbeschreiber gegeben ist.

Minkowski stellte damals auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden acht Fälle in drei Generationen unter der Bezeichnung "eine hereditäre dem Bild eines chronischen Ikterus mit Urobilinogenurie, Splenomelagie und Nierensiderosis verlaufende Affektion vor". Die Beschreibung Chauffard's der "fragilité globulaire" und "hematies granuleuses" stellte weiterhin in diesem Forschungszweig der Hämatologie einen echten Fortschritt dar. Im folgenden war eine Flut von Veröffentlichungen zu bemerken, wenngleich eine Arbeit hervorzuheben ist, in der 1918 Adler und Naegeli die Meinung vertreten, daß der Chauffard'sche Mikrocyt sphaerische Gestalt besitze.

Es mag erstaunen, daß eine Beschreibung über erworbene haemolytische Anaemien, wenn auch nicht in der ätiologisch klar erkannten Weise, schon zwei Jahre vor Minkowski's Veröffentlichung publiziert wurde. Hayem's Schüler Levy brachte eine Arbeit mit dem Titel "Ictères hémolytique acquis" heraus. Danach ist immer eine Gegenüberstellung eines Types Chauffard-Minkowski mit einem erworbenem Typ Vidal zu bemerken. Die Beobachtung der französischen Schule wurde zu einem Zeitpunkt gemacht, als die typische sphaerische Gestalt der Blutkörperchen beim konstitutionellen, haemolytischen Ikterus noch nicht bekannt war. Als Naegeli und Adler dieses Symptom entdeckten, erschien es zunächst selbstverständlich, daß eine solche durch Mutation entstandene Erythrocytenverwandlung nicht durch äußere Einflüsse erzeugt werden könne. Bei dieser vorherr-

schenden Naegeli'schen Lehrmeinung wird der erworbene haemolytische Ikterus von Hayem und Widal von den führenden deutschen Haematologen lange nicht anerkannt. In diesem Sinne äußerte sich einmal Gänszlen: "Wenn wir zu der Erkenntnis gekommen sind, daß beim erworbenen haemolytischen Ikterus eine Abartung der Erythrocyten vorliegt, die wir durch Generationen sich fortvererben sehen, so wird es uns klar, daß man eine solche Konstitutionskrankheit nicht im gewöhnlichen Sinne des Wortes erwerben kann. Es hat also keinen Sinn, die Existenz eines erworbenen haemolytischen Ikterus als selbständiges Krankheitsbild aufrechtzuerhalten, wie das in vielen Arbeiten immer noch geschieht." Bedacht mit dieser Conclusio a priori schien die Hämatologie weitere sichere Ergebnisse zu sammeln, wenn auch immer wieder im Verlaufe der Jahre besonders geartete Fälle die extracelluläre Noxe postulierten. Tatsächlich war inzwischen ein Krankheitsbild bekannt geworden, dessen Ätiologie ihre Entdecker auf Autoimmunkörper zurückführten. Nach Anregung durch Landsteiner hatte Donath bei der syphilitischen paroxysmalen Kältehämoglobinurie erstmals klar einen Autoantikörper definiert. Erst in den dreißiger Jahren und einige Zeit danach (Heilmeyer), wurden wieder Stimmen laut, die für das Zustandekommen einer haemolytischen Anaemie Autoantikörper anschuldigten. Aber auch ein anderes Krankheitsbild, das bisher die Pädiatrie wegen seiner ungeklärten Ätiologie stark beschäftigte, befruchtete enorm bei nach und nach sich einstellenden Teilergebnissen diese Forschungsrichtung. Dienst vermutete schon 1905, daß eine Mutter sich durch das Blut ihres Foetus immunisiere und dieser Prozess Ursache für eine Schwangerschaftstoxaemie sein könne. 1923 ließ sich Ottenberg von einem ähnlichen Gedankengang leiten, als er die physiologische Gelbsucht Neugeborener möglicherweise auf eine "zufällige Placental-Transfusion" inkompatiblen Blutes zurückführte. Eine 1938 von der Ärztin Darrow herausgegebene Publikation wurde dem Wesen der Erkrankung viel gerechter, in der die foetale Erythroblastose auf die aktive Immunisierung der Mutter gegen foetale Erythrocyten oder gewisse ihrer Komponenten zurückgeführt wird. Es wurde dann auch nachgewiesen, daß der von Levine und Stetson beschriebene Antikörper der gleiche sei, wie der Kaninchen-Anti-Rhesus-Antikörper; 1941 zeigten dann Levine und seine Mitarbeiter, daß die Erythroblastosis foetalis das Ergebnis einer Rh-Blutgruppen Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind sei. Anfang 1944 berichtete Diamond, daß eine Zubereitung konzentrierter Globuline von einem Rh-Antiserum einen Prozone-Effekt zeigte und darüber hinaus in der Lage war, Serum, das ein Anti-Rh-Agglutinin hohen Titers enthielt, zu inaktivieren. Etwas später beobachte-

ten Race und Wiener unabhängig voneinander das Phänomen und gaben dazu Erläuterungen. Es war ein verstecktes Anti-D vorhanden, das Race inkompletter Antikörper und Wiener blockierender Antikörper nannte. Als nunmehr die Aufmerksamkeit an derartigen klinischen Tatsachen wachgerufen worden war, erinnerte man sich an Arbeiten, die das gleiche Phänomen boten. Coca und Kelly hatten z. B. 1921 die gleiche Erscheinung bei einem Kaninchen-Anti-Pfeiffer Bazillus beobachtet. Pappenheimer fand 1940 einen inkompletten Antikörper in einem Pferdeserum, das gegen kristallines Ei-Albumin immunisiert war. Neben diesen Krankheitsbildern war es auch die Inkompatibilität bei Bluttransfusionen, die mehr die exogene, extracorpusculäre Antikörperbelastung und deren Folgeerscheinungen bei haemolytischen Erscheinungsbildern erwarten ließ. Als verbindliche Überleitung zu ähnlichen Erscheinungen sei erwähnt, daß eine Erythroblastose auch durch eine Isoimmunisierung im ABO-System bedingt sein kann. Für gewöhnlich richtet aber eine ABO-Inkompatibilität zwischen Foetus und Mutter keinen Schaden an; diesbezüglich hat Tovey die Gründe für die Sicherheit des Kindes eingehend untersucht. Um einen überzeugenden Fall zu finden, in dem Anti-A oder Anti-B als Ursache für haemolytische Erkrankungen in Frage kommen, ist es notwendig, alle Rh-Antikörper (einschl. Anti-C^W und die Antikörper der Kell, Ss, Duffy und Kidd-Systeme) erst auszuschließen. An dieser Stelle wären auch die Untersuchungen von Gold und Fotino über gleichzeitige Isoimmunisierung im ABO- und Rh-System zu nennen, wonach die Neugeborenenerythroblastose durch Anti-D-Immunsierung bei ABO-inkompatiblen Ehen seltener ist als bei kompatiblen. Vielleicht kann man an eine partielle Überbeanspruchung für das eine Antigen bei der Antikörperproduktion im RES-System denken. Eklatant, aber durch klinische Routineuntersuchungen ja meist ausgeschlossen, sind die Bluttransfusionszwischenfälle durch direkte Übertragung falscher Blutgruppen. Nach Abschluß einer ABO- und Rh-Unverträglichkeit können für derartige Störungen auch seltenere Blutfaktoren in Frage kommen; erwähnenswert z. B. ist das Phänomen der Panagglutination oder Polyagglutination - van Loghem, van der Hart und Land berichten von einem Fall, wo der Anti-T-Gehalt einer verabreichten Vollblutkonserve bei einem Säugling mit Polyagglutinität eine schwere haemolytische Reaktion auslöste. Einige Transfusionszwischenfälle werden nach Publikationen von Mourant und Moulinier auf den Lewis-Faktor bezogen, wobei einmal das natürliche Vorkommen der Antikörper angenommen wird, während andererseits auch durch vorangegangene gehäufte Bluttransfusionen eine isoimmunisatorische Produktion vorliegen könne. Insgesamt werden diesem System in der Literatur 15 Zwischenfälle ursächlich zugeschrieben. 1953 veröffentlichten Wiener, Unger und Gordon eine

recht seltene Isosensibilisierung; als der im Serum gefundene Antikörper zu keinem der bisher beschriebenen Blutfaktoren korrespondierte, nannte man ihn Faktor U und den Antikörper Anti-U. - Möglicherweise kommt er überall vor und ist als inkompletter blockierender Antikörper durch den Coombs-Test nachweisbar. Lassen wir bei den hier skizzenhaft und nur einzeln aus vielen Veröffentlichungen angeführten Fällen ein ordnendes Prinzip walten, so kommt uns eine von Levine vorgenommene Schematisierung zugute. Der Autor unterscheidet einmal "warme" Agglutinine, die meist durch Immunisation entstehen und als inkomplette Antikörper speziellerer Nachweismethoden wie Coombs-, Albumin- und Trypsin-Test bedürfen. Ihre klinische Bedeutung erstreckt sich hauptsächlich auf Transfusionszwischenfälle und gruppenfremde Graviditäten: es betrifft praktisch folgende Systeme: Rh-System; Kk; Fy^a; S; Jk^a, M; N selten Tj^a. Die zweite Gruppe wird als intermediäre bezeichnet, ist an sich weniger wichtig für die Klinik und tritt oft gemeinsam mit den vorgenannten Systemen auf; im einzelnen sind es die folgenden Blutfaktoren: Lu^a; S; M; N; Gr. Die natürlich vorkommenden Isoantikörper (A1; A2; P; Le^a; Le^b; M; N) erleiden durch Transfusionen meist einen Titeranstieg und dementsprechend auch eine breitere Wärmeamplitude.

Die Entstehung der natürlichen Antikörper ist nach neuerer Ansicht ja auch auf eine antigene Induktion zurückzuführen; allerdings ist bei Immun-Antikörpern das Antigen sowie die zeitliche Entstehung bekannt, was somit als trennendes Prinzip zu den natürlich vorkommenden Blutfaktoren gelten darf. Die Diskussion über die Entstehung der normalen Antikörper zeigt indes an, wie weit die zur Terminierung des individuellen "Milieu interne" geeigneten Charakteristika in die organische Welt eingebettet sind: die Isohaemagglutinine werden bezüglich ihrer Entstehung auf eine immunisatorische Potenz heterophiler Antigengemeinschaften mit Bakterien zurückgeführt. Eine solche Gemeinschaft wird auch bei der immunisatorischen Steigerung der Isoagglutinine postuliert, nachdem verschiedentlich ein Anstieg des Anti-A-Titers als Folge der Diphtherie-Schutzimpfung zur Beobachtung kam: hier läge nämlich eine partielle Antigengemeinschaft der A-Gruppensubstanz mit dem FORSSMAN'schen und verwandten Antigenkomplexen vor.

Die noch die Diskussion beherrschende Identität oder zumindest nahe Verwandtschaft der Autoantikörper mit den inkompletten Isoimmunantikörpern bezüglich bestimmter serologischer Daten möge hier eine Erwähnung finden.

Medizinhistorisch gesehen, war es zunächst Dameshek und Schwartz gelungen, den serologischen Nachweis von Haemolysinen in mehreren Fäl-

len erworbener haemolytischer Anaemien zu führen. Eine konsekutive Beschreibung der gesamten Krankheitsgruppe setzte dann mit der Anwendung des Antiglobulin-Testes seitens Boorman, Dodd und Loutit sowie Loutit und Mollison ein. Bald nachdem der Test entwickelt worden war, machte Coombs die Feststellung, daß Moreschi 1908 die gleiche Technik angewandt hatte. Der Antikörper entstammte einem Ziegen-Anti-Kaninchenserum; er agglutinierte Kaninchenzellen nicht und schien inkomplett zu sein.

Diesbezüglich erschienen zahlreiche Publikationen, unter anderem auch über die Wirkung von Enzymen auf die Erythrocyten zwecks Nachweis univalenter Antikörper. Pickles fand, daß wenn Rh-positive Zellen dem Filtrat einer Bouillon von Cholera-Vibrionen ausgesetzt wurden, diese durch inkomplette Anti-Rh-Körper agglutiniert wurden. Morton und Pickles dehnten diese Untersuchungen weiter aus und kamen bei der Trypsin-Behandlung Rh-positiver Zellen zum nämlichen Ergebnis. In der Folgezeit sind noch weitere Enzyme gefunden worden, die die Blutkörperchen soweit "verändern" konnten, daß diese mit Anti-Rh-Serum oder mit sonstigen univalenten Antikörpern zur Agglutination gelangten.

Es bestehen verschiedene Theorien bezüglich der fermentativen Beeinflussung der Erythrocyten und der damit eingeleiteten Agglutinationsbereitschaft mit inkompletten Antikörpern; die von Hummel wieder aufgenommene Bordet'sche Dehydratationstheorie scheint gewisse Vorteile zu bieten, zumal damit die ganze Variationsbreite der "Inkomplettheit" erfaßt wird. Hummel spricht von einem hydrophilen Zustand der Blutkörperchen, der durch die verschiedenen Antikörper und entsprechende Agglutinations- bzw. Konglutinationsmöglichkeiten in einen hydrophoben Ausfällungszustand gebracht wird. Die Wirkung der an korpuskulären Antigenen gebundenen inkompletten Agglutinine wird als eine unvollständige Dehydratation aufgefaßt, während eine vollständige durch komplette Agglutinine erfolgt. Die bei Sensibilisierung mit inkompletten Agglutininen bis zur völligen Dehydratation der korpuskulären Antigene verbleibende Reststrecke wird durch die Konglutinationsteste überbrückt. Bei der Durchführung der Kolloidteste erfolgt eine Blockierung hydrophiler Rezeptoren durch polymere Stoffe: im Enzymtest wird die Hydratation der Blutkörperchen durch Abbau wasserlöslicher Gruppen vermindert, während beim Coombstest die gesamten Antigen-Antikörper-Komplexe durch die Antiglobuline dehydratisiert werden. Entsprechend dieser Vorstellung nahm Hummel folgende Einteilung vor: 1. Agglutinine, deren hydrophober Zustand ohne "Hilfsmittel" erzielt wird und die sowohl in

ABO-Seren als auch in Immunseren (z. B. Rh-Serum) vorkommen. 2. die sogenannten "Blockings" und Agglutinoide, die mit Hilfe des im Plasma vorkommenden Konglutinin und durch Albumin hydrophob verändert werden. 3. die Kryptagglutinoide, die praktisch nur durch den Enzymtest, wie Trypsin- und Papaintest erfaßbar sind.

Agglutinoide und Kryptagglutinoide schließen klinisch gewissermaßen eine Antikörperlücke zu dem letzten aufzuführenden Glied, - den Aggloniden -, für deren Nachweis der Kollidontest Bedeutung erlangt hat.

Möglicherweise ist die Bordet'sche Dehydratationstheorie auch geeignet, einen zur Beobachtung gelangten Umwandlungsprozeß von Phyttagglutininen zu erklären. Krüpe schildert Versuche, nach denen durch Alterung der Extrakte aus inkompletten Phyttagglutininen komplette entstehen. SH-haltige Aminosäuren haben angeblich die gleiche Wirkung bei frischen Extrakten.

Inkomplette Antikörper sind neben diesen serologischen Kriterien auch durch chemisch-physikalische Methoden, wie N-Bestimmung, Colorimetrie, Radiometrie, Tyndallometrie, Ultrazentrifugierung und Viskosimetrie näher erfaßbar. Einzelne Forscher wie M. M. Mayer stellen sogar einzelne dieser Methoden in den Vordergrund, wenn z. B. die Kinetik der Immunhaemolyse in der Gegenwart von überschüssigem Komplement und begrenzten Mengen von Antikörpern mit enzymatischen Prozessen verglichen wird. Diese an sich wertvollen Untersuchungen können aber nur als ergänzende Methode fungieren, zumal man sich daran erinnern muß, daß die vier Postulate von Witebsky für Immunkörper bei Autoantikörpern nicht vollständig erfüllt werden. Es besteht zwar einmal die Möglichkeit, inkomplette Autoantikörper zirkulierend oder erythrocytär-fixiert nachzuweisen, jedoch sind diese nur partiell in der Lage, bei Körpertemperatur mit den Blutkörperchen zu reagieren. Betreffs der zweiten Forderung ist zu sagen, daß der entsprechende Rezeptor meist nicht als Antigen zu isolieren ist; weiter fehlt für das dritte Postulat die Möglichkeit einer regelmäßigen Antikörperproduktion. Schließlich ist es bisher nicht gelungen, nach Antigen-Antikörperreaktionen gleichmäßige Veränderungen an den Blutkörperchen nachzuweisen - wie Verkürzung der Überlebenszeit, Resistenzveränderungen oder Mikrosphaerocytose. Nach 1953 wurde die Meinung vertreten - unter anderem von Dacie -, daß inkomplette Autoantikörper unspezifisch seien und mit nicht näher zu definierenden Rezeptoren eine Verbindung eingingen. Weiner und andere beschrieben dann erstmals einen Autoantikörper mit der Spezifität Anti-e bei einer Patientin mit erworbener haemolytischer Anaemie, deren Erythrocyten selbst das Merkmal "e" besaßen.

Mehrere Publikationen über spezifische Autoantikörper sind dann in der Literatur noch erschienen; in einigen Fällen wurde eine Vergesellschaftung von spezifischen mit unspezifischen Immunkörpern beschrieben. Nachweislich wird in der Mehrzahl das Rh-System betroffen und da wiederum meist der Anti-e-Antikörper. Noch ungeklärt ist die Tatsache, daß dieses Anti-e bei Rhesus-Immunisierung am seltensten auftritt, während es bei Autoantikörpern mit der größten Häufigkeit aufwartet. Holländer und Schubothé weisen auf eine eklatante Parallelität hin, die zu der gesetzmäßigen Frequenz der entsprechenden Gene steht. Es wird auch die Möglichkeit seitens Holländer erwogen, daß es sich bei den Autoantikörpern zunächst um unspezifische Eiweißkörper handelt, die erst bei der erythrocytären Haftung - ähnlich einem Matrizenabdruck - Spezifität annehmen. Betreffs der Genese dieser inkompletten Autoimmunkörper gibt es eine interessante Anregung, wenn man die Ansicht verschiedener Autoren erörtert, die die Produktion der Antikörper auf ein fehlgeleitetes RES, d.h. eine Paraproteinnämie zurückführt. Einfügend sei aber vermerkt, daß die bestehende Nomenklatur und die Abgrenzung der verschiedenen abartigen Serumeiweißspektren nicht einheitlich gestaltet ist, worauf Riva nochmals auf dem Internistenkongreß in Wiesbaden 1960 hinwies. H.H.Hennemann wählte hierfür den Ausdruck "Pseudoimmunproteinämien". Untersucht man Fälle symptomatischer haemolytischer Anaemien, die nach dem vorgenannten Autor zu den idiopathischen im Verhältnis 2 1/2 zu 1 stehen, wobei in der letzten Gruppe doppelt soviel Frauen wie Männer vertreten sind, so findet man häufig Systemerkrankungen wie Plasmocytome und Leukosen. Nach neuerer Vorstellung ist die Synthese der Immuneiweißkörper in die Zellen des reticulo-endothelialen Systems bzw. unter Heranziehung der Lymphocyten als Co-Faktoren zu verlegen. Bei pathologischem Wachstum dieser Zellverbände werden abartige Eiweißkörper gebildet, die hämatologisch als inkomplette Autoantikörper imponieren. Man kann sogar neben der Wesensverwandtschaft einer morphologischen Einteilung - solitäres -, multiples Plasmocytom, diffuse leukämische und aleukämische Plasmocytose - bei ähnlicher "Spannungsreihe" der lymphatischen Neubildungen (nach Kundrat) eine gemeinsame serologische Abartigkeit erkennen, die möglicherweise einer Anregung zu theoretischen Spekulationen zugetan ist.

Leicht ist jedoch zu ersehen, daß nur allein die Bestätigung des Experimentes den sicheren Weg ins Neuland der Immunhaematologie bedeutet. Ein gewisser Überblick über schon historisch gewordene Experimente mit neueren, in ihrem theoretischen Ansatz veränderten Grundregeln mögen im folgenden Erörterung finden.

II. METHODEN UND ERGEBNISSE BEI EXPERIMENTELLEN HAEMOLYTISCHEN ANÄMIEN

a) Agglutination, Haemolyse und Erythrophagocytose sowie Beziehungen zwischen Erythrocyten, Komplement und Properdin

Bei Betrachtung der Bedeutung des Experimentes für die autoantikörper- und isoimmunantikörperbedingten haemolytischen Anaemien fällt die Vielseitigkeit und oft große Diskrepanz der erythroklastischen Mechanismen bzw. ihrer Versuchsergebnisse in vivo und in vitro auf. Hier möge ein Zitat von Rosenthal Erwähnung finden, welches besagt, daß man in vitro "übertriebene" Bedingungen zur Einleitung einer Haemolyse demonstrieren muß, die schon in vivo durch kleine Abweichungen des Normalen entsteht. Obwohl schon die zu Anfang des Jahrhunderts bekannten Regeln der Heteroimmunisierung festlagen, weckte erst die experimentelle Arbeit von Dameshek und Schwartz 1938 in entscheidendem Maße das Interesse für dieses Gebiet der Immunhaematologie. Bei den verschiedenen Tiergattungen wurden antierythrocytäre Seren, die haemolytische Syndrome auslösten, erzielt. Bordet, Cantacuzene und Muir erreichten dies beim Kaninchen mit Antiserum vom Meerschweinchen. Dameshek, Rivano, Baumgartner, Lille-Szyszkowitz, Muratore und Wasastjerna führten das Experiment umgekehrt durch, indem sie Meerschweinchen mit Kaninchenserum immunisierten. Aber auch bei anderen Säugetieren - wie Hund (Belfanti), Ziege (Muir), Schaf (Kuroyonagi) und Pferd (Belfanti und Carbone) - gelangte man zu ähnlichen experimentellen Ergebnissen. Vielleicht glaubte man bei der Durchtestung der Tierarten eine möglichst große Polarität bezüglich der gegeneinander durchgeführten Heteroimmunisierung erzielen zu müssen, in der Erwartung, damit auch die heftigsten Immunisierungsprozesse auslösen zu können. Dafür gibt es aber widerlegende Beispiele wie der Morbus haemolyticus neonatorum des Maultieres, der später noch näher beschrieben werden soll. Als weiteres gilt es bei der Auswertung und der Übertragung in die Humanphysiologie zu beachten, daß die einzelnen Tiere sich verschieden im Experiment verhalten und somit hier schon die Diskrepanz von Ergebnissen zum Teil erklärbar wird. Von Herrath beschreibt z.B. zwei Formenkreise von Säugermilzen - eine Speichermilz vom Retikulumtyp, die in erster Linie ein Zirkulationsorgan darstellt mit nur gering ausgebildeter weißer Pulpa und einer als Blut-speicher dienenden und überwiegend aus Retikulum bestehenden roten Pulpa, sowie eine Abwehr- oder Stoffwechselmilz mit fast ausschließlich aus Sinus-

netzen bestehender roter Pulpa (Sinustyp); zudem ist die Abwehrmilz pylo- und ontogenetisch als älter zu datieren. Die Speichermilz eines jungen Tieres beantwortet also Immunreaktionen ähnlich wie eine Abwehrmilz - eine durchaus zu konstatierende Tatsache, die manchmal die unterschiedlichen Versuchsergebnisse an gleichen Tierrassen aber verschiedenen Alters erklärt. (S a m a i l l e erzielte bei jungen Hunden mit Isoimmunseren eine experimentelle haemolytische Anaemie, während dies nach seinen Angaben bei alten Hunden nur mit Heteroimmunseren möglich war.) Die unspezifischen Komponenten des Serums haben auch bei experimentellen haemolytischen Anaemien einen entscheidenden Einfluß, weswegen es wert erscheint, einige ihnen zugehörige Grundphänomene zu erörtern; es betrifft in erster Linie das Komplement- und Properdinsystem und die einzelnen Konglutinine. Weiter interessiert auch der Einfluß dieser den natürlichen Immunmechanismen zugehörigen Bezugssysteme auf die Reaktionsmuster der Antikörper (Haemolytine, Haemagglutinine und Opsonine). Wie schon erwähnt, ist oft ein großer Unterschied von Heteroantikörpern *in vitro* und *in vivo* festzustellen; außerdem besteht die Möglichkeit, daß die Titerhöhe nicht in wahrer Relation zu dem haemolytischen *in vivo*-Effekt steht. Erfahrungsgemäß können sich auch nur bestimmte Komplementarten gegenseitig ersetzen. Ein Komplementverlust kann darüber hinaus nicht nur durch einen echten Haemolysevorgang, sondern durch enzymatische Intervention bei der Phagocytose sowie durch eine Beteiligung bei anderen unspezifischen Abwehrreaktionen, wozu sich das Properdinsystem ebenfalls einschaltet, auftreten.

Properdin wird nämlich in Verbindung mit Komplement- und Magnesiumionen zu diesem System ergänzt. Neben der Eliminierung von Bakterien und Neutralisierung von Viren tritt der Properdinkomplex bei der Haemolyse bestimmter abnormer Erythrocyten, vor allem bei der paroxysmalen nächtlichen Haemoglobinurie, in Kraft, wenngleich auch normale Blutkörperchen dieser Destruktion unterliegen können, wenn sie mit abgeschwächter Tanninsäurelösung vorbehandelt werden. Properdin besitzt eine partielle Affinität zu der dritten Komplementkomponente, die bei additivem Zymosaneinfluß bei 37° C inaktiviert wird. Die bis jetzt vier nachweislichen Komplementkomponenten haben nicht nur einen dominierenden Einfluß auf die Immunhaemolyse, sondern auch auf anaphylaktische Gewebsreaktionen und immunologischen Zelluntergang. Die Reihenfolge der einzelnen Komponenten (C') während der Komplementbildung an die Korpuskel liegt inzwischen auch fest- bei antikörperfixierenden Hammelerythrocyten ist sie wie folgt bekannt: C'₁ - C'₄ - C'₂ - C'₃. Eine optimale Bindung ist bei überschüssigem Antigen oder Antikörper verringert; der Temperaturfaktor spielt insofern eine Rolle, als in der

Kälte mehr Komplement gebunden wird. Die Kinetik des C'_1 -Faktors (erstes Teilstück des Komplements) kommt einer enzymatischen Reaktion in Form der Esterase-Aktivität gleich. Die Wirkungsart von C'_4 , C'_2 und C'_3 ist noch nicht näher erforscht und definiert. Nach Ablauf der einzelnen C' -Komponenten wird ein Stadium erreicht, in dem das Korpuskel noch nicht der endgültigen Zerstörung (beim Blutkörperchen Freigabe von Haemoglobin) preisgegeben ist; von nun an kommt es zu einem Sistieren der extrakorpuskulären Wirkungseinflüsse und es setzt eine "intrinsic cellular reaction" ein. Aus der Haemolysinkinetik von M. M. Mayer, die Christian experimentell bestätigen konnte, geht ferner hervor, daß bei hohem Antikörpertiter das vorhandene Komplement die Menge der zerstörten Erythrocyten zu bestimmen scheint. Andererseits fiel es auf, daß bei Vorhandensein adäquater Komplementmengen die Zerstörungsrate durch den Antikörperspiegel beherrscht wurde. Endlich sei noch die wichtige Aufgabe des Komplements während der Konglutination erwähnt, die ja so definiert wird, daß Antigene an ihrem korpuskulären Träger nach Sensibilisierung (EA) mit dem spezifischen Antikörper und Komplement durch eine als Konglutinin (Cg) bezeichnete Substanz im Serum zusammengeballt werden. Nach Coombs ergibt sich dabei folgende Reaktionsfolge: $EAC'_1 + (C'_2 + C'_4) + Cg$. Zum Vergleich läuft die Haemolyse folgendermaßen ab: $EAC'_1 + C'_4 + C'_2$, dann C'_3 - worauf die Haemolyse einsetzt. Wiener nimmt an, daß das eingangs erwähnte Protein X-Pedersen als der Konglutininfaktor anzusprechen ist.

Die Wirkungserscheinung der einzelnen Antikörpertypen (Agglutinine, Lysine und Oponine) ist nicht mit der jeweiligen Benennung umrissen und fixiert; normalerweise kommen im tierischen Serum auch Haemagglutinine vor, die mit Komplement Erythrocyten konsekutiv auflösen können. Andererseits scheinen Haemolysine und Haemagglutinine getrennt aufzutreten. Sander erreichte mittels eines Dialyseverfahrens eine Trennung von Lysinen und Agglutininen im Antischafblutzellenserum vom Pferd. H. Schmidt nimmt demnach eine verschiedene Rezeptoranlage am Erythrocyten an. Diesbezüglich machte Schwarz eingehende Untersuchungen um die Verschiedenheit von agglutinierenden und lysierenden Antikörpern bei Heteroimmunisierung nachzuweisen. Aus dieser Arbeit geht hervor, daß bei einer heterologen Sensibilisierung univalente Haemolysine und bivalente Haemagglutinine entstehen, deren auftretendes Mengenverhältnis nicht experimentell festzulegen war. (Möglicherweise kommt der Unterschied der beiden Antikörpertypen durch differente Valenzen zustande.) Anscheinend überwiegen aber die univalenten Lysine. Krak und Schiff lieferten eine gewisse Bestätigung, als sie in einem Anti-A-Serum des Kaninchens univalente Antikörper

übrigbehielten, nachdem die bivalenten (agglutinierende) durch hinzugefügte A-Substanz neutralisiert worden waren.

Das dritte System der Erythrocyteneliminierung wird durch die Erythrophagocytose repräsentiert; seine Auslösung und Förderung durch Immunsereen wird heute soweit gedeutet, daß die auftretenden Immunopsonine nur eine andere Ausdrucksform der Antigen-Antikörper-Reaktion darstellen. Manchmal kann die Phagocytose von Erythrocyten in der Gegenwart von Hyperimmunsereen in einer gewissen Größenordnung und Wechselbeziehung mit dem Agglutinationstiter stehen. Andererseits kam auch wieder zur Beobachtung, daß z. B. Anti-humanerythrocytensereen und Anti-A-Humansereen nicht die Phagocytose normaler, menschlicher Erythrocyten förderten, obwohl eine Agglutination einzuleiten war.

Neben diesen unspezifischen "Serumfaktoren" beeinflußt ferner die herrschende Temperaturamplitude in starkem Maße die Immunreaktionen. Analog der temperaturabhängigen Komplementaktivität - bei tiefen Temperaturen herrscht eine verminderte Kinetik, weil dann antikomplementäre Serumstoffe auftreten - ist auch die eigentliche Antigen-Antikörperreaktion an sein Temperaturoptimum gebunden. Mit der Bestimmung der Temperatur ist auch eine Differenzierung von natürlich entstandenen und immunisatorisch produzierten Haemagglutininen möglich. Iso- und Heteroagglutinine haben für gewöhnlich eine Amplitude zwischen 0 und 40° C. Kommt es zu einer aufgepfropften Immunisierung von Normal-Antikörpern, so wechselt auch deren Wärmeamplitude.

Für die Auswertung der Ergebnisse experimenteller haemolytischer Anämien haben in den letzten Jahren verschiedene Methoden hervorragende Bedeutung erlangt. In der Klinik hat zum Nachweis der Überlebensdauer der antikörper- oder enzymopathisch geschädigten Erythrocyten die Ashby-Technik Eingang gefunden. Eine Modifizierung dieser Differentialagglutination erfolgte durch Dacie und Mollison. Der Grundgedanke ist der, daß man genverschiedene, aber kompatible Blutkörperchen in einen Empfänger transfundiert und zu festgelegten Abständen Blut entnimmt, bei der die körpereigenen Erythrocyten durch ein entsprechendes Serum agglutiniert und die restlichen ausgezählt werden. Hat man A-, B- oder AB-Empfänger, so empfiehlt sich, O-Blut zu übertragen (gewöhnlich 400 ml); bei O-Empfänger kommt MN verschiedenes Blut zur Anwendung. Zur methodischen Übertragung auf experimentelle Agglutininbildung beim Tier (Hund) haben Swisher und Mitarbeiter eine Differentialagglutination mit Anti-D beschrieben und Stohlmann mit Anti-A-Serum. Gewisse Nachteile dieser Methode - es müssen

immerhin relativ große Blutmengen transfundiert werden - finden sich bei der von Ebaugh und Mitarbeitern sowie Nechles eingeführten Radiumchrom (Cr^{51})-Methode nicht, weil sie unter anderem den Experimentator des Problems enthebt, jeweils geeignete Antiseren für die im Versuch befindlichen Tiere herzustellen. Anfänglich kamen auch andere radioaktive Elemente zur Anwendung, wie C^{14} , N^{15} oder Fe^{55} , jedoch scheint Cr^{51} in Form des radioaktiven Natriumchromats ($\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$) wegen seiner für den lebenden Organismus günstigen Halbwertszeit eine besonders geeignete Meßmethode zu sein. Das chemische Prinzip besteht darin, daß sechswertiges anionisches Chrom die Erythrocytenmembran passiert und eine feste Haemoglobinfixation macht. Durch in-vivo-Messung der so beladenen Erythrocytenpopulation kann auch eine Cr^{51} -Anreicherung der Organe (z. B. Milz und Leber) verfolgt werden. Die natürliche Überlebenszeit normaler Erythrocyten liegt danach bei 90 - 120 Tagen, wobei dieses Ergebnis auch bei der Differentialagglutination zu erzielen ist.

Stohlman applizierte Cr^{51} bei Hunden, mußte jedoch anhand einer Abweichung in der Erythrocyteneliminierungskurve trotz Verwendung von kompatiblen Zellen eine Isoimmunisierung als Erschwernis im Experiment hinnehmen. Der Autor weist auch darauf hin, daß bei mäßiger experimenteller Haemolyse eine signifikante Fehlquote zu registrieren ist, weil die Fixation des radioaktiven Chroms im Erythrocyten zunächst nicht absolut konstant ist und das Element auswandern kann.

Eine gebührende Würdigung sollte man auch dem Immunisierungsweg als wichtiges "variierendes Moment" im Versuch zollen. Eigentümlicherweise wird die Bedeutung dieses Faktors in einzelnen Arbeiten nicht genügend hervorgehoben. Julianelle sowie Seegal und Mitarbeiter konnten z. B. ersichtlich machen, daß die intrakutan- oder subkutan-Applikation von Pneumo- bzw. Streptokokken in erster Linie Antinukleoproteide, die i. v. - Injektion demgegenüber artspezifische Antikörper hervorrief. Übertragen auf die Haemantikörper taucht die Frage auf, welche Rolle der Injektionsmodus für das Auftreten von univalenten oder bivalenten Antikörpern spielt. In vivo kommt es ja gelegentlich zu gegenseitiger Vertretung von Haemolysinen und Agglutininen, indes letztere auch Komplement binden können. Tierexperimentell kommt immer eine gleichzeitige Produktion mit Überwiegen der univalenten Immunkörper zustande. Eine immunisatorische Steuerung beider Antikörpertypen ist bisher nicht geglückt, zumal noch Uneinigkeit über eine gemeinsame Rezeptoranlage besteht. Schließlich wurde sogar zur Diskussion gestellt, ob eine laufend unterhaltene Immunisierung nicht

Avidität und Reaktionsfreudigkeit im Sinne der Umwandlung eines inkompletten Antikörpers (nicht zu verwechseln mit univalenten Ak nach der Ehrlich'schen Auffassung) zu kompletten beeinflussen kann. - Muratore: einmalige Injektion von Immunsérum führt zu positivem Coombstest.

b) Hetero-Immunisierung

Seit der erstmals zu Anfang des Jahrhunderts durchgeführten experimentellen Haemolyseerscheinungen sind bis 1937 relativ wenig Versuche an Tieren angestellt worden. 1937 gelang es Bessis und Freixa sowie Filo, eine haemolytische Anaemie durch Heteroimmunisierung zu erzeugen, jedoch blieb ihnen der publizistische Erfolg versagt, weil die klinische Deutung aus unbekannten Gründen unterlassen wurde. Wieder angeregt durch drei selbstveröffentlichte Fälle von akuter, nicht familiärer haemolytischer Anämie beschlossen Dameshek und Schwartz, tierexperimentell mit haemolytischem Serum eine Anämie zu erzeugen unter der Vorstellung, dieses inzwischen rein klinisch sich abgrenzende Krankheitsbild zu "imitieren". Abweichend von früheren Hypothesen (Troisier, Dufort) arbeitete man aber daraufhin, im Sphaerocyten das Schädigungsprodukt des einwirkenden Haemolysins zu erblicken und die danach eintretende Haemolyse als dessen indirekte Folge darzustellen. Das Experiment selbst gestaltete sich nach den streng geforderten Kriterien der Serologie. Zur Kontrolle wurde der Effekt von normalem Kaninchenserum beim Meerschweinchen registriert, der außer einer leichten Fluktuation der Erythrocytenzahl und einer mäßigen Reticulocytose negativ ausfiel. Gleichartige kleine, mittlere und große Dosen des haemolytischen Serums wurden intramuskulär oder intraperitoneal appliziert. Große Dosen (0,5 - 2 ccm) führten zum Tod des Tieres innerhalb von 5 Tagen - dabei ist eine fulminante Anämie eines mikrocytären Zelltypes zu beobachten. Die Knochenmarksregeneration in Form einer Reticulocytose war schwach. Eine Untersuchung post mortem enthüllte die starke Haemoglobinurie. Bei mittleren Dosen (0,2 ccm oder aufsteigend von 0,1 auf 0,7 ccm) zeigte sich gewöhnlich eine akute haemolytische Anämie, teils foudroyant, teils in Form einer subakuten haemolytischen Anämie. Das hervorstechende Merkmal war hier jedoch die Bildung von Sphaerocyten um den dritten bis fünften Tag nach der Injektion; als parallel verlaufendes Symptom machte sich eine Resistenzschwäche bemerkbar. Etwa ein bis zwei Tage nach ausgeprägter Sphaerocytose kommt ein Reticulocytenanstieg bis zu 50 - 56% auf. Injizierte der Verfasser kleine Dosen (täglich 0,1 ccm oder zweimal wöchentlich), so entwickelt sich bei den täglich injizierten Tieren eine subakute Anämie, die aber we-

niger massiv erschien; dementsprechend war auch die Sphaerocytose sowie das Auftreten kernhaltiger Erythrocyten in einem sogenannten pseudomakrocytären Blutbild mäßiger gestaltet. Eine Variante im experimentellen Ansatz bestand darin, daß kleinere Dosen zunächst injiziert wurden, denen später eine größere Dosierung folgte - "eigentümlicherweise" war dann nur eine schwache Anämie nachweisbar, von der sich die Tiere vollständig erholten.

Besondere Aufmerksamkeit sollte man bei diesem Experiment der Befundung der pathologischen Anatomie schenken, da andere Haematologen in ihren Tierexperimenten verschiedentlich Abweichungen zu verzeichnen hatten. In fulminanten Fällen waren schwere toxische Schädigungen wie Ecchymosen, Haemorrhagien in den Lungen und Nekrosen an den intramuskulären Injektionsstellen zu beobachten. Die Milz war immer vergrößert, wobei mikroskopisch eine Kongestion mit Dilatation der Sinusoiden dominierte. Das Knochenmark war auf Grund der vermehrten erythroblastischen Elemente extrem hyperplastisch. Anhand dieser experimentellen Resultate lag es für die Autoren nahe, eine pathogenetische Deutung haemolytischer Syndrome der Klinik vorzunehmen; so ersieht man aus der folgenden Tabelle, wie der Skala der experimentellen Dosierung in "frappanter" Weise ein klinisches Krankheitsbild entspricht. Die Nachteile dieses Versuches sind aber ebenso offenbar und bestehen einfach darin, daß man für jede applizierte Dosis des haemolytischen Serum ein entsprechendes klinisches Syndrom suchte und fand.

Experimentelle Syndrome:

Klinische Syndrome:

Starke Dosierung

- A. Fulminante haemolytische
Anämie mit Haemoglobinurie

Akute paroxysmale Haemoglobinurie;
paroxysmale nächtliche Haemoglobin-
urie; fulminante akute haemolytische
Anämie mit Haemoglobinurie; haemo-
lytische Anämie mit Haemoglobinurie.

Mittlere Dosierung

- B. Akute haemolytische Anämie:

Akute haemolytische Anämie
(febrile-, Lederer-Anämie)

- (a) mit vorherrschender Sphaero-
cytose,

(a) mit vorherrschender Sphaero-
cytose,

- (b) mit vorherrschender Reticulo-
cytose.

(b) mit vorherrschender Reticulo-
cytose; "Krise" einer chronischen
haemolytischen Anämie (?);
foetale Erythroblastose.

Schwache Dosierung

- C. Subakute haemolytische Anämie
mit pseudomakrocytärem Blutbild.

Subakute haemolytische Anämie mit
pseudomakrocytärem Blutbild (oft
mit perniziöser Anämie verwechselt;
haemolytische Anämie und "perni-
ciöse Anämie" in der Schwangerschaft.

- D. Chronische haemolytische Anämie
(noch nicht experimentell er-
zeugt).

Chronische haemolytische Anämie;
mit Sphaerocyten und Sichelzellen
im Blutbild.

HAEMOLYTISCHE SYNDROME UND DOSIERUNG DER HAEMOLYSINE
(nach DAMESHEK und SCHWARTZ)

Bezugnehmend auf die Feststellung von Dameshek und Schwartz erziel-
ten Bessis und Freixa 1947 ebenfalls ein haemolytisches Syndrom bei
Ratten mit Kaninchenserum. Eine gewisse Verfeinerung in der Laboratoriums-
technik kann man diesen Autoren zubilligen, da sie z. B. eine Antiserum-
Einheit festlegten: 1 ccm des Antiserums, welcher 1 ccm einer 50%igen Ery-
throcytenaufschwemmung zu agglutinieren vermochte, wurde als Einheit de-

klariert. Die verabfolgten Antiserum-Dosen lagen zwischen 0,0003 E. bis 480 E. pro Gramm Rattengewicht. Applikation und Dosierung erfolgte nach dem Dameshek-Schwartz'schen Vorbild. Es wurde jedoch schon hervorgehoben, daß auch perorale Zufuhr den gleichen haemolytischen Effekt wie das parenteral zugeführte Antiserum auslöste, womit ein Hinweis auf die tierische foetale Erythroblastose, bei der evtl. eine Antikörperresorption über die Muttermilch und den Magendarmkanal erfolgt, besteht. Allerdings soll hier ein Konglutinin notwendig sein, das als Protein X-Pedersen schon nähere Beschreibung fand. Dieses X-Protein zeigt sich erst langsam nach der Geburt im Plasma und bekundet dessen Konglutinationsvermögen; wahrscheinlich ist es ein reversibel dissoziierender Komplex von Beta-Globulinen und variablen Mengen von Albumin, Gamma-Globulin und Lipoiden. In älteren Seren geht möglicherweise die Potenz zu dieser Proteinbildung verloren, was an eine Veränderung der Lipoidkomponente denken läßt.

(Schmidt) Bessis und Freixa machten weiter ersichtlich, daß bei hohen Dosen injizierten Serums (35 bis 120 E.) nach 3-4 Stunden Spindelbildung und später perlschnurartige Aneinanderreihung der zu Sphaerocyten umgewandelten Erythrocyten stattfindet. Vor allem kommt auch intravasale Erythrophagie und neben hochgradiger Anämie eine leukämoide Blutreaktion (Myeloblasten) zur Beobachtung.

Bei der Organbefundung fällt in der Milz eine Hyperplasie der reticuloendothelialen Gewebsanteile neben metaplastischer Blutbildung auf. Analog den experimentellen Blockadeversuchen, die noch später Erwähnung finden sollen, kommt es angeblich durch Bilirubinkristalle zu einer Blockade des reticuloendothelialen Systems in diesen Organen. Die beschriebenen Lungenveränderungen mit reticulären Reaktionen lassen an eine öfters gebrauchte Formulierung von der "Lunge als Milz des kleinen Kreislaufs" denken. In der Leber herrscht starke Gefäßerweiterung mit Blutzellbildung und Leberzellschädigung - eine Tatsache, die Polani Anlaß gab, im Experiment nach der eigentlichen Kausa hepatischer Dysfunktion zu fahnden. Aus seiner Schlußfolgerung ist zu entnehmen, daß die Lebernekrose nach Injektion von haemolytischem Serum direkt durch die Aktion des Antikörpers auf die Leberzelle bedingt ist (Parsons); - dieser direkte Antikörpereinfluß bedingt eine Leberzellschwellung mit sekundärer Zirkulationsstörung, die wiederum die terminale Lebernekrose zur Folge hat. Die Wiederholung einer experimentellen Heteroimmunisierung zwischen denselben Tiergattungen (Meerschweinchen und Kaninchen) führte Baumgartner 1947 mit einer besonderen Untersuchungsmethode durch. Der Autor betont zunächst in seinem Referat die wesentliche Übereinstimmung seiner Befunde mit denen von

Dameshek und Schwartz, hebt dann aber hervor, daß er in Organaustrichen - die an Stelle der einfachen histologischen Untersuchung fungierten - bei akuter Anämie intrazellulären Erythrocytenabbau durch Makrophagen erlebte. In der Milz und im peripheren Blut waren an der Phagocytose auch Monocyten und neutrophile Leukocyten beteiligt. Demnach könnte man den Agglutininen und Haemolysinen eine heterophile prospektive Potenz der Oponintätigkeit beimessen. Ein Novum stellte die Beobachtung im Leberaustriech fest, in dem nicht nur das RES, sondern gelegentlich Leberparenchymzellen phagocytäre Tätigkeit an den Blutkörperchen aufnahmen. Die im Experiment eingeleiteten haemolytischen Anämien lassen oft, entsprechend der histologischen Veränderungen in der Milz, an eine haemolysierende Milzfunktion denken. Die aber sonst im "diffusen" RES zur Beobachtung gelangten erythroblastischen Prozesse erschütterten diese scheinbare dominierende Stellung der Milz; für die Durchführung einer haemolytischen Anämie nach Splenektomie war somit das Interesse geweckt. Tischendorf und Franke zeigten auf, daß die Splenektomie auf Ratten, die zuvor durch das entsprechende gegen Rattenerythrocyten gerichtete Kaninchenserum sensibilisiert worden waren, keinerlei Einfluß bezüglich der haemolytischen Aktivität genommen hatte. Trotz der massiven histologischen Veränderung in diesem Organ beteiligt sich die Milz nur im Rahmen des gesamten RES, wobei ihr lediglich die günstige Vascularisierung eine Privilegstellung verschafft. Ein Versuch mit kolloidalem Kupfer - nach Jancso eine spezifische Noxe - die Blockierung des reticuloendothelialen Systems und damit auch einen Phagocytoseumschlag zu erzielen, schlug zunächst fehl. Diesbezüglich wurden auch von anderen Autoren, wie Wagner und Mitarbeitern, Anstrengungen unternommen, um den Ablauf experimenteller haemolytischer Anämien bei splenektomierten bzw. mit Trypanblau vorbehandelten Ratten zu beeinflussen. Allerdings erkannte man von vornherein die verschiedenen Funktionen des RES - wie das Speichervermögen, die Bildung von Bluteiweiß und von Antikörpern - und war sich demnach wahrscheinlich klar, durch diese vitalen Farbstoffe lediglich eine Veränderung der Speicherkapazität der Reticulumzellen und weniger eine Depression der plasmazellulären Antikörperproduktion erzielen zu können. Dies betonten aber auch schon Walbach und Wolf, daß die Blockade des RES mit Trypanblau nur partiell zu erreichen sei. Anhand der durchgeführten Kontrollversuche bei nicht farbstoffvorbehandelten und splenektomierten Tieren müssen Verfasser zugestehen, daß kein entscheidender Wandel im Haemolysegrad eintrat.

Bei Sichtung der Publikationen fällt auf, daß das Tiermaterial aus den evtl. in der Einleitung genannten Gründen auf Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten meist beschränkt ist. Eyquem und Mitarbeiter erzeugten experi-

mentell haemolytische Anämien bei Ziegen und Schafen, um einen Beitrag zur Aufklärung der mütterlichen Isoimmunisierung zu leisten. Dem haemolytischen Prozeß beim Schaf geht dabei in den ersten Stunden nach Applikation eine Adynamie und Polypnoe sowie anämische Verfärbung der Schleimhäute voraus. Haematologisch entwickelte sich progressiv eine Anämie, die ca. 10 Tage anhielt, während gleichzeitig eine Leukopenie bestand, die alsbald von einer biphasischen Leukocytose, geringer Erythroblastose und Reticulocytose gefolgt war. Ähnliche haemolytische Erscheinungen ließen sich mit Antiziegen serum (kompletter Agglutinititer 1/32 in Kochsalzlösung und inkompletter Agglutinititer 1/128) erzielen.

Histologisch war vasculäre Kongestion, Erythrocytolysc, Agglutination in den Gefäßen und lineale Phagocytose zu eruieren. Charakteristisch war die allgemeine Regeneration, in deren Phase Markhyperplasie mit Erythroblastenvermehrung und Auftauchen von Promyelocyten dominierte. In einer anderen Arbeit lenkt Eyquem das Interesse auf ein neurologisches Syndrom, das sich während einer experimentellen Immunisierung mit gegen Hunde- und Katzenerythrocyten gerichtetem Kaninchenserum ergab. Entsprechend der Applikation und Dosierung war eine Haemoglobinurie, Hepato- und Splenomegalie sowie Reticulocytose, Sphaerocytose, Erythroblastose und Leukocytose zu registrieren. Drei bis vier Tage nach Administration des Serums zeigte sich bei einigen Tieren jedoch neben einem schwer ausgeprägten Ikterus eine neurologische Symptomatik wie Konvulsionen, Opisthotonus und Trismus. In der histologischen Untersuchung ergab sich ein analoges Bild wie beim Kernikterus des Neugeborenen (Ivan Bertrand). Die Schädigung betrifft vor allem die Stammganglien und in diffuser Weise die Rindenneuronen. Typisch ist die perivascularc Verteilung der Läsionen - es wurden aber keine Thromben beobachtet, die Wiener ursächlich für den Kernikterus anschuldigt. Möglicherweise findet eine direkte Antigen-Antikörperreaktion an den Hirnzellen statt (Eyquem). Neuere Arbeiten über experimentelle haemolytische Anämien bei Kaninchen werden von Davidson und Mitarbeitern referiert, die durch Applikation von gegen Meerschweinchenerythrocyten gerichteten Seren produziert wurden. Nach einer zweimaligen Dosis von 0,5 ccm pro kg Körpergewicht trat alsbald eine massive, ad exitum führende Anämie auf, in deren Verlauf der direkte Coombstest stark positiv wurde. Verteilte man die zweite Gabe des Immunserums auf kleine Einzeldosen, so war eine bessere Verträglichkeit seitens der Tiere zu konstatieren. Die Kaninchen, die eine schwach verlaufende experimentelle Anämie überlebt hatten, wurden meist gänzlich refraktär gegenüber weiteren Injektionen. Ursächlich wird für diese Resistenz eine Sensibilisierung gegenüber den Serum-

proteinen des Meerschweinchenserums herangezogen -, denn einmal verursachten die Injektionen von kleinen Dosen normalen Meerschweinchenserums eine gleiche Resistenz gegen nachfolgende Injektionen von haemolytischem Serum, und es war weiter möglich bei Kaninchen, die mit haemolytischem Serum vorbehandelt und desensibilisiert worden waren, durch häufigere Zufuhr von normalem Meerschweinchenserum die Desensibilisierung aufzuheben, so daß sich nach zusätzlichen haemolysierenden Seruminjektionen eine akute haemolytische Anämie entwickelte; auf der anderen Seite blieben in gleicher Weise behandelte Kontrolltiere, die nicht die Applikation des Normalserums erfuhren, gesund.

Unter einem anderen Gesichtspunkt verläuft eine experimentelle Versuchsanordnung von Ecklebe und Sander. Bekanntlich bewirkt die Verabfolgung von ACTH und Cortison eine Involution des lymphatischen Systems, was zu einer Verminderung der Lymphocyten im Blut führt - andererseits erfolgt eine Aktivierung der Knochenmarkszellbildung und Ausschwemmung von Granulocyten und teilweise auch von Reticulocyten. Nach Dougherty und White kommt es bei ACTH-Gabe unter der Zerstörung des lymphatischen Gewebes zum Freiwerden von Antikörpern. Ob ACTH die Antigen-Antikörperkonzentration beeinflusst, indem die Verbindung Antigen-Antikörper verhindert oder aber die Produktion selbst dezimiert wird, ist noch offen. Mit Antihundeerythrocyten-Kaninchenserum wurden bei insgesamt 6 Hunden Haemolyseerscheinungen bezüglich der experimentellen Frageanordnung erzeugt, wie weit sich nun ACTH auf die Antikörperproduktion des Kaninchens auswirkt und wie stark der Einfluß von ACTH auf den Ablauf der haemolytischen Immunreaktionen besteht. Überblickt man schlußfolgernd diese Ergebnisse, so ist zu ersehen, daß der Anstieg des Antikörpertiters während einer Immunisierung durch ACTH nicht entscheidend geändert wird; allerdings ist ein Absinken und Wiederanstieg der Gamma-Globuline zu beobachten. Während der experimentellen haemolytischen Anämie kam es jedoch zu einer verringerten Erythrocytenagglutinabilität.

Zu einer klinischen Störung des haemolyto-poetischen Gleichgewichtes (Krumphaar) in Form der aplastischen Krise (Seip) und der Reticulocytopenia in autoimmun-haemolytischen Anämien leisteten Benko und Mitarbeiter -1953 einen experimentellen Beitrag. Die reticulocytopenische Erscheinung ist in ihrem Mechanismus letztlich nicht aufgeklärt und so stehen mehrere hypothetische Vorstellungen zur Verfügung. Von verschiedenen Seiten wurde die Vorstellung geäußert, daß im Knochenmark ein sogenannter "Reticulocyten-pool" existiere, auf den die Anforderungen des peripheren

Blutpotentials zurückgreifen konnten. Möglicherweise wird bereits in diesem "pool" des Knochenmarks eine immunoklastische Aktivität eingeleitet. Demgemäß vermuten Smith, Eise mann und Dameshek, daß die chronische aplastische Anämie durch Antikörper verursacht sei, die auf erythroide Zellen im Knochenmark einwirken. Benko und Mitarbeiter stellten beim Kaninchen ein Antihunde - Knochenmarksserum her, das in vitro die Knochenmarkszellen zerstört (Verdünnung 1/16), während die Lösung 1/128 die Hundeerythrocyten haemolysiert; auffälligerweise phagocytierten dabei die Knochenmarksmakrophagen die aufgelösten Erythrocyten. Für vergleichende Studien wurden auch Antierythrocyten- und Normalseren verwandt. Die Behandlung mit Normalserum führte lediglich zu einer leichten Leukocytose, während das Antierythrocytenserum eine schwere Anämie mit allen charakteristischen Zeichen der Haemolyse hervorrief.

Das myelotoxische Serum besitzt insgesamt eine komplexere Wirkung als das haemolytische und zeichnet sich neben der Haemolyse vor allem durch eine Reticulumhyperplasie (Leberschwellung, starke Milzvergrößerung, Hyperplasie der Kupffer'schen Sternzellen und der Milzfollikel) und Gefäßschädigungen aus.

Schließlich erfolgte noch eine Modifizierung der Grundversuche, indem man die ablaufenden Immunisierungsreaktionen verschiedenen Einflüssen aussetzte, wie z. B. der Histamineinwirkung. Histamin verhinderte dabei die Abnahme der roten Blutzellen und führte zum Ansteigen der Leukocyten und Vergrößerung der Kupffer'schen Sternzellen (Eppinger: Permeabilitätsänderung durch Histamineinfluß).

Eine gewisse Stützung dieser Ansichten bringt eine von Linke erzeugte haemolytische Anämie bei Ratten (45) mit und ohne vorherige Milzexstirpation. Bei 18 Ratten trat eine aplastische Krise auf, davon drei ohne Milz. Zusammenfassend meint Linke, daß die Milz für die Entstehung der aplastischen Krise keine Bedeutung habe, vor allem sollte man diesen Zustand der Aplasie von jenem trennen, der durch milzbedingte Reifungshemmung der Erythropoese entsteht. In der Überzeugung, daß es meist echte haemolytische Krisen seien, wird jedoch auch die Möglichkeit der toxisch-allergischen Knochenmarksschädigung bei diesen aplastischen Zuständen diskutiert.

In Analogie zu erythrocytären Heteroantikörpern vermögen Isoagglutinine haemolytische Mechanismen in vivo auszulösen. In Anbetracht der Ähnlichkeit haemolytischer Erscheinungen der Parabiöse mit Transfusionsreaktionen foetaler Erythroblastose und erworbener haemolytischer Anämie auf dem Bo-

den einer Isoimmunisierung sei es erlaubt, die Pathogenese dieses bisher ungeklärten Phänomens abzuhandeln. Hermannsdorfer sprach von der Toxizität parabiotischer Wechselbeziehungen. Mayeda (1920) führte jedoch schon die Parabiösevergiftung auf Isoagglutinine zurück. Chute konnte 1952 bei Ratten diese parabiotische Inkompatibilität des einen Tierpartners auf Unverträglichkeit der Blutgruppen und Hypersensibilisierung zurückführen. Neben einer Sphaerocytose kamen auch vermehrt inkomplette Ischaemagglutinine zur Beobachtung, die mit dem indirekten Coombstest mittels trypsinierter Rattenerythrocyten zum Nachweis gelangten. Die bei dem "roten" Partner auftretende Polycythämie erklärt man sich durch die Anreicherung der antikörperbeladenen inkompatiblen Zellen, mit deren Zerstörung das RES nicht nachkommt. Die Isoimmunisierung durch erythrocytäre Isoantikörper wird vornehmlich durch den spontanen Morbus haemolyticus neonatorum im Tierreich repräsentiert. Einschränkend ist zu sagen, daß die tierische Placenta (Typ Epitheliochorialis) während eines physiologischen Ablaufs der Gravidität für gewöhnlich keine Passage der Antikörper erlaubt - auch nicht der univalenten, die niedermolekularer sind. Erfolgt dies trotzdem diaplacentar, so müssen dafür gehäufte Schwangerschaften oder eine experimentelle Hyperimmunisierung angeschuldigt werden. Brambell, Hemmings und Henderson haben an einer Versuchsreihe von Kaninchen demonstrieren können, daß der mütterliche Antikörper den Foeten über Uteruslumen, Amnion und Darmtraktus erreicht.

Die haemolytische Neugeborenenenerkrankung der Maultiere läßt an eine mütterliche Isoimmunisierung denken; nach Untersuchungen von Eyquem und seinen Mitarbeitern ist der haemolytische Prozeß durch Antiesel-Antikörper bedingt, währenddes der Foetus die immunisatorische Sensibilisierung dabei unterhält.

c) Die Isoimmunisierung

Die gemeinsame Abhandlung beider Antikörpertypen bietet sich durch ihr vergesellschaftetes Auftreten bei Immunisierungsprozessen an, wobei die inkomplette Variante gemäß strenger serologischer Definition oft eines immunisatorischen Äquivalentes entbehrt.

Wahrscheinlich bestehen auch fließende Übergänge von Pseudoagglutininen über Kälteagglutinine zu spezifischen Hetero- und Isoagglutininen. Abgesehen von einer noch zur Diskussion stehenden prinzipiellen Abtrennung von Auto- und Kälteagglutininen ist es auch serologisch schwierig, Auto- und

Isoimmunantikörper zu differenzieren. Eine Methode wird von Roth und Fumin angegeben; bekanntlich hemmen kleine Mengen von Heparin die Agglutination autoantikörperbeladener Zellen, wofür teilweise seine negative Ladung verantwortlich zeichnet. Die Einwirkung eines positiv geladenen Kolloids wie Protaminsulfat in aufsteigender Konzentrierung erlaubt eine differenzierte Agglutination von Autoantikörpern und Isoimmunantikörpern.

Diese Haemagglutinine können sowohl gegen ein oder mehrere artspezifische Antigene des Esels wirksam werden. Kellner führte bei Kaninchen eine Kreuzimmunisierung durch und fand dabei ein Paar von Blutgruppenrezeptoren, die mit G und g bezeichnet wurden und allel auftraten. Die leicht zu gewinnenden spezifischen Antiseren sprachen unterschiedlich auf die vorbehandelten Kaninchen an. (Rezeptor G zeigte gleichmäßigere Stärke); die Seren enthielten gleichzeitig agglutinierende und mit dem Coombs-Test nachweisbare Antikörper.

Beim Vergleich mit der humanen, foetalen Erythroblastose sollte man sich auch der abweichenden Placentastruktur erinnern. Bekanntlich findet sich im Tierreich ein epithelio-chorialer Aufbau mit sechs Gewebsschichten, wie ihn Schwein, Pferd, Esel, Rind und Ziege aufweisen; eine syndesmo-choriale Struktur betrifft das Schaf, während Hund, Katze und Raubtiere noch die endothelio-choriale Placentaschranke besitzen. Lediglich der Menschenaffe und Nagetiere weisen eine haemochoriale Placenta auf, was sicherlich bei experimenteller Imitation der Neugeborenenerythroblastose von Wichtigkeit ist.

In einer Fortsetzung des Kellner'schen Experimentes interessierte der Einfluß der Schwangerschaft auf die Antikörperproduktion - eine Steigerung war jedoch bei wiederholten Graviditäten nicht eingetreten. Die Antikörpermenge war stets gering und ihr Nachweis nur durch den indirekten Kaninchen-globulintest möglich. Die bei den Muttertieren durch Gravidität oder Injektion entstandenen Anti-G und Anti-g Antikörper waren ausnahmslos sowohl als Agglutinine als auch in Form der inkompletten Variante im Blut der Neugeborenen anzutreffen.

Die Bedeutung univalenter Antikörper bei experimentellen haemolytischen Anämien erhellt sich aus Befunden verschiedener Autoren, wie Samaille und Mitarbeiter und Muratore; während des klassischen Immunisierungsprozesses gelang nämlich der positive Ausfall des Coombs-Testes, wobei sich das hergestellte Antiglobulin einmal gegen das Serum des Antikörpererzeugers richtete, und zum anderen der eigentliche immunisierte Partner

mit der Antiglobulinherstellung betraut wurde. Samaille glückte bei drei Monate alten Hunden die Erzeugung einer experimentellen haemolytischen Anämie; mittels des Coombstestes in zwei Varianten konnte nach einer einzigen i. v. -Injektion von Antihunde-Erythrocytenserum der Beweis erbracht werden, daß nicht nur univalente Heteroantikörper, sondern auch organeigene Proteine fixiert wurden. Eine vorausgeschickte Immunisation gegen normales Kaninchenserum schützte die Hunde gegen die Aktion von haemolytischem i. v. -appliziertem Kaninchenserum. Die Schutzwirkung ist teilweise von dem Immunisierungsgrad des vorangegangenen Serums abhängig, weswegen auch noch nicht von Anti-Antikörperbildung gesprochen werden kann, zumal eine wiederholte Sensibilisierung nicht stattfand.

Muratore spricht von inkompletten Autoantikörpern, die mittels eines modifizierten Coombstestes und des Albumintestes nach einer einzigen stimulierenden Injektion haematoxischen Kaninchensersums in Meerschweinchen zum Nachweis gelangten.

In den Endphasen der haemolytischen Krise (Symptomfreiheit gewöhnlich in den ersten drei Tagen nach Applikation des Serums) boten die Tiere das Bild einer Konglutination; eine Pseudoagglutination im Sinne Formaggios halten Autoren für weniger glaubhaft, da sie nicht in den ersten 24 Stunden auftrat, sondern erst nach drei Tagen post injectionem. Man sollte das Auftreten derartiger inkompletter Immunkörper mehr als eine unvollständige "Begleitproduktion" des eigentlichen heterologen Immunisierungsprozesses deuten. Der von Eyquem verwandte Ausdruck "endogene Proteine" erscheint insofern treffend, als die Aetiologie damit noch nicht endgültig terminiert ist.

d) Wirkungsweise und Wirkungsort der Antigen-Antikörperreaktionen

Die Konzeption von Paul Ehrlich, wonach Agglutinine als Antikörper I. Ordnung und Lysine als Antikörper II. Ordnung zu gelten haben, erfordert die gesonderte Abhandlung beider Immunkörpertypen, um das unmittelbare Reaktionsgefüge und dessen Folgen für den Gesamtorganismus analysierend behandeln zu können.

Nach neueren Vorstellungen sind bei der Immunhaemolyse nochmals die spezifische Komplementhaemolyse von der unspezifischen (u. a. das Properdinsystem) zu unterscheiden. Die Fixation des Immunhaemolysins an die Zelloberfläche stellt erst die optimale Einleitung einer komplementären Reak-

tionskinetik dar, an deren Ende die Freigabe des Haemoglobins unter Zurücklassung des Zellschattens (ghost) steht. Der stufenförmige additive Aufbau der einzelnen Komplement-Komponenten zu diesem Antigen-Antikörper-Komplement-Komplex läuft nur optimal (EAC'_1 und $EAC'_{1,4}$ sowie $EAC'_{1,4,2}$) bei garantierter Konzentration von Calcium- bzw. Magnesiumionen ab. Bezüglich des vorletzten Reaktionsschrittes ($EAC'_{1,4,2} + C'_3 = E +$ aktivierter Erythrocyt) wird noch ein Ein- oder Vieltreffervorgang diskutiert (single oder multiple hit process). Insgesamt muß aber erwähnt werden, daß die Immunhaemolyse sich eines konsekutiven mathematischen Nachweises nicht vollständig unterwirft, weil intermittierend Hemmreaktionen auftreten - z.B. gibt der aktivierte Erythrocyt vor der Haemoglobinfreigabe Glycyl-Tyrosin ab -, was retrograd wieder zu einer Komplementblockierung führen kann. Als manifestes Zeichen immunhaemolytischer Erythrocytenzerstörung findet sich ein erhöhter Bilirubinspiegel im Serum, sowie ein Niederschlag dieses Farbstoffes in Milz, Nieren und Leber mit evtl. sekundär induzierter trüber Schwellung und Zellnekrosen, wie das vor allem in der Leber oder Hirnsubstanz zum Nachweis gelangt. Allerdings ist daran zu denken, daß die Organschädigung nicht nur eine Folgeerscheinung darzustellen braucht, sondern direkt durch Einwirkung des Antikörpers auf die Organzelle hervorgerufen werden kann. (Polani). Die graduelle Ausdehnung der Organschädigung und die Chance der Reversibilität hängt dabei von der Dosierung und dem Applikationsmodus ab. Darüber hinaus spielen dabei aber auch intrakapilläre Agglutinationsthromben als organzellschädigendes Agens eine Rolle. Setzt der Haemolysemechanismus foudroyanter ein, so kann Haemoglobinaemie und Haemoglobinurie in Erscheinung treten. Die meßbare Erfassung dieser freiwerdenden Produkte könnte somit eine Nachweismethode für die haemolytische Aktivität bilden. Klinisch besteht neuerdings eine zusätzliche Möglichkeit, um die Haemoglobinemengen nach derartigen Destruktionen zu erfassen; durch Bestimmung des Haptoglobins, das der Beta-globulinfraktion des Plasmas angehört, kommt eine indirekte Relation zum freiwerdenden Haemoglobin im Serum zustande. Die Methode basiert auf der Tatsache, daß der im Serum auftretende Blutkörperchenfarbstoff vom Haptoglobin gebunden wird und als großmolekularer Komplex vom RES aufgenommen wird, da die Möglichkeit nicht mehr besteht, die Nierenschranke zu passieren. Eine wiederholt einsetzende "Haemoglobinschwemme" läßt verständlicherweise den Haptoglobinspiegel absinken.

Beziehungen des Komplementes zum Lysocithin, das neben seiner Stabilisierungsmöglichkeit sicherlich auch eine wichtige Rolle spielt, sollten unbedingt aufgezeigt werden, da möglicherweise die Komplementfunktion je

nach methodischem Nachweis überhaupt eine Lysocithinwirkung darstellt. Jedenfalls konnte Bergenhem niemals eine Komplementfunktion im Serum verändern, ohne daß auch nicht gleichzeitig die Stabilisierung des Serums und damit die Lecithinase beeinflusst wurde: kommt es zu einer Lysocithinaktion an Erythrocyten, so erscheint die Komplementaktivität im Serum auch reaktionsfreudiger.

Eine weitere Form der erythrocytären Antigen-Antikörperreaktion verkörpert die Agglutination, die mittels der Bivalenz des Ehrlich'schen Ambozeptors von Hetero- und Isoagglutininen zustandekommt. Die Frage nach der unmittelbaren Veränderungs- und Schädigungsmöglichkeit der Haemagglutinine auf den Erythrocyten, bevor zusätzliche serologische Bezugssysteme darauf Einfluß nehmen, wird in der Literatur bei widersprechenden Meinungen "unentschieden" beantwortet.

Coca beschreibt bei Agglutination deutliche Schädigung, während andere Autoren dies nicht bestätigen können; scheinbar läßt sich die Noxe nur mit bestimmten Tierseren reproduzieren. Diskutiert wird aber auch hier wiederum der einwirkende Lecithinfaktor (Sphaerocytose! - Agglutinine sind bekanntlich auch in der Lage, Komplement zu bilden) und das gegensätzlich einwirkende Serumalbumin. Zudem muß man auch einer Verschiebung des Cholesterin-Lecithin-Quotienten Bedeutung beimessen. Die Wichtigkeit der echten Agglutination für den physiologischen Erythrocytenabbau ist weniger entscheidend, wofür auch die linear verlaufenden Diagramme in der Ashby-Technik sprechen (Longevity theory - Mollison). - Erythrophagocytose, mechanische Erythroklasie und Fragmentation beherrschen normalerweise die erythrocytären Zerstörungsraten.

Demgegenüber postulieren sich heftigere Mechanismen des Erythrocytenabbaus bei krankhaft gesteigerten haemolytischen Syndromen. Wasastjerna und Mitarbeiter konnten zunächst bei experimentellen haemolytischen Anämien des Hamsters direkte intravaskuläre Agglutination in den Gefäßen der Backentaschen beobachten: entgegen der Ansicht von Knisely, der bei ähnlicher Versuchsanordnung mehr dazu neigte, ein allgemeines Sludge-Phänomen anzunehmen, konnte der Autor bei hohem Antikörpertiter echte Agglutinationsthromben registrieren, deren weiteres Schicksal einmal durch eine erhöhte mechanische Fragilität und zum andern durch freiwerdende Gewebslysine, die die Thromben durch Anoxämie katalysieren, bestimmt sind. Die Reversibilität der Agglutination läßt in einschränkender Weise eine "positive" mechanische Einwirkung (Gefäßgabelung) zu, da nur so eine Erklärungsmöglichkeit für eine wieder frei gewordene Blutzelle besteht.

In einer "zielstrebigen Wesensfunktion" (Rohr) steht dem Organismus schließlich noch ein Zerstörungsmodus - nämlich die Opsonintätigkeit - zur Verfügung, die es ihm ermöglicht, gemäß der anfallenden Rate einen protrahierten Abbau zu vollziehen, ohne daß es zu einer überschwemmenden Detritusansammlung kommt.

Im peripheren Blut nehmen gewöhnlich Monocyten und neutrophile Granulocyten eine Phagocytosetätigkeit auf, während im RES-Organen - wie der Milz - die Gewebsmakrophagen dafür eine wichtige Rolle spielen, die sich sogar zu einer selektiven Opsonintätigkeit gegenüber sensibilisierten Zellen spezialisieren soll; diese auswählende Anreicherung geht analog mit dem Vermögen dieser Zellen einher, Antigene aufzunehmen und so zu verwalten, daß eine dosierte Antikörperproduktion in benachbarten und verwandten Zellsystemen abläuft (Burnet).

Faßt man nochmals die wichtigsten Typen einer Erythrocytenzerstörung zusammen, so haben wir einmal die intravaskuläre Haemolyse mit Hilfe des Komplements, die nicht unbedingt einer besonders gearteten Kapillarzone bedarf. Zum anderen findet sich die intravaskuläre Haemagglutination mit subsequentem Freiwerden von lytischen Substanzen aus ischämischen Geweben (Castle, Ham und Shen). Diese Art der Destruktion steht schon in einer gewissen Abhängigkeit zu disponierenden Kapillaranlagen wie der Lunge - besonders bei i.v.-Injektion des Antiserums, - Knochenmark, Leber und Milz, da die Zellaggregate selektiv zu thrombenartigem Verschluß der Strombahn führen können. Die Erythrophagocytose kann, wie schon erwähnt, durch Leukocyten und durch Gewebsmakrophagen erfolgen. Schließlich soll auch eine direkte physikochemische Schädigung der Erythrocytenultrastruktur möglich sein, wobei wegen der vielfältigen in Frage kommenden Noxen eine summarische Zitierung vonnöten ist. Möglicherweise fällt in diese Kategorie der physiologische altersbedingte Verschleiß der Blutkörperchen und evtl. auch der autoimmunkörperbedingte Untergang von Erythrocyten. Gewisse Hinweise ergeben sich hierfür in Versuchsanordnungen zum Nachweis der unspezifischen Haemolyse als Hilfsfaktor der spezifischen und generell als Ursache bestimmter Anämieformen - z.B. wie der Tumoranämie. Neben dem Properdinsystem ist nämlich eine erythrocytäre Vorbehandlung mit proteolytischen Fermenten und Eiweißspaltprodukten von Polypeptidcharakter, sowie die Inkubation der Blutkörperchen mit basischen Nukleinstoffen in der Lage, auf die unspezifische Lyse beschleunigend einzuwirken (Fischer). Andererseits konnte die physiologische Desintegration durch Fragmentation experimentell nachgewiesen werden, als man bei verschied-

denen Tierarten eine Organperfusion vornahm und dabei Erythrocytenfragmente gewann. (Durch Zentrifugieren von Blut sollen ähnliche Blutkörperchenschollen entstehen.)

Fragt man nun nach dem Wirkungsort dieser differenzierten und am Ende einer ontogenetischen Entwicklung stehenden Abwehrmechanismen, so ist es unmöglich, in wenigen Sätzen eine aufschlußreiche Antwort zu geben. Einen interessanten Gesichtspunkt zu diesem Fragenkomplex bietet die klinische Therapie und deren Erfolge bzw. Mißerfolge bei immunhaemolytischen Anämien. Betreffs der Stellung der Milz in der Pathogenese dieser Anämieformen weichen die Auffassungen noch weit voneinander ab; als ein gesichertes Gut gilt ihre zweifache Funktion, nämlich sowohl eine Antikörperproduktionsstätte im Rahmen des in ihr angereicherten RES-Gewebes darzustellen als auch eine destruierende Rolle zu spielen. Aus vielerlei Gründen ist dieses scheinbare antagonistische Wirken individuell, und stellt keinesfalls eine Konstante dar. Die eigentliche lineale Wesensfunktion kann sich bei pathologischen Zuständen bizarr modifiziert durch einen aberrierenden und persistierenden Mechanismus wie der Dysplenie (Duesberg) ausdrücken. Die Bedeutung der Milz für die Antikörperproduktion erscheint auch heute noch nicht ganz eindeutig, zumal experimentell ebenfalls widersprechende Ergebnisse sich zeitigten und das übrige "diffuse" RES stellvertretend die Bildung übernehmen kann. Im Experiment verringert die Splenektomie die Antikörperproduktion, wobei die Art der Applikation insofern eine Rolle spielt, daß bei i.v.-Applikation und kleinen Dosen ein niedriger Titer erzielt wird, während Pfortaderinjektionen Ergebnisse erzielen lassen, die denen bei normalen Tieren entsprechen. Bei medikamentös provozierter Milzkontraktion (Acaprin) verläuft eine experimentelle haemolytische Anämie bei Hunden gemildert ab (Piovella). Möglicherweise kann man der Milz und auch der Leber für die beladenen Erythrocyten eine regulierende Speicherfunktion beimessen; die Auswertung einer experimentiellen Arbeit von Taliaferro liefert hierfür einen wertvollen Beitrag. Es zeigt sich nämlich, daß eine einzige Injektion von Antiserum in splenektomierten Kaninchen die Antikörperbildung reduzierte, während der gegenteilige Effekt bei fortgesetzter Immunisierung eintrat. Burnet folgert daraus, daß die Milz Antigenmaterial aufspeichern kann (Makrophagen), um die Produktion eines typischen Antikörpers gegenüber fremden Zellen zunächst zu verhindern. Zum eingehenden Verständnis dieser Ansicht muß man die neueren Vorstellungen über die Aufgabe der einzelnen Zellverbände bei der Antikörperproduktion kennen. Danach kann man jetzt eine Art "Gewaltenteilung" innerhalb dieser verwandten Zellsysteme annehmen. Infolge seiner besonderen Kernplasmarelation verschafft sich der Lymphocyt eine besondere Stellung

in der Transportfunktion des Immungeschehens (Burnet). Die älteren Ansichten über die Makrophagen sind dahin zu korrigieren, daß diese Zellen zwar Antigen aufspeichern können, jedoch nicht zur eigenen Antikörperproduktion, sondern um ein Milieuoptymum der Antigen-Antikörperkonzentration zu schaffen, das für einen normalen Produktionsablauf vonnöten ist. Über die Aufgaben der Plasmazellen herrscht seit der Monographie von Fagraeus 1948 weitgehende Übereinstimmung. Noch 1959 konnte Nosad in Melbourne an der isolierten Plasmazelle die Antikörperproduktion nachweisen, während die Lymphocyten aus nämlichem Gewebe eine derartige Funktion nicht boten. Die besondere Struktur der roten Pulpa in der Abwehrmilz mit seiner funktionellen Strom-Arbeitsphase und seinem kommunizierenden Reusensystem ermöglicht eine intensive Bearbeitung des Blutinhaltes, die schließlich auch seine pathologisch gesteigerte Abbaurate betrifft. Nach Grundmann und Herrlinger regulieren teils endständige, teils Seit zu Seit anastomosierende Verbindungsstücke, die sich trichterförmig verengen können, den Blutabfluß aus den Sinus in die Venen; außerdem wird dieses System durch die Schweigger-Seidel'schen Kapillarröhren ergänzt, die in der Lage sind, Plasma oder Blutzellen unterschiedlich passieren zu lassen.

Entsprechend dieser Mechanismen erklärt sich auch das pathologisch-histologische Bild bei der Sphaerocytose: eine Blutanschoppung findet sich nämlich nicht in der gesamten roten Pulpa, sondern vornehmlich in den perisinusalen Kammern. Das retikuläre Maschenwerk ist meistens nicht verändert.

Weiter kommt ein typischer Gestaltswechsel der Sinusendothelien zur Beobachtung - diese lockere Zellschicht erscheint bei der korpuskulären haemolytischen Anämie dichter, wobei ihre Kerne knopfförmig in das Lumen ragen. Dieses "adenomatoide" Sinusbild (Meulengracht) deutet Rohr als Ausdruck einer gesteigerten Haemolyse. Rappaport und Crosby konnten an einem großen Krankengut nachweisen, daß bei erworbenen haemolytischen Anämien die Blutanschoppung mit Stase in erster Linie die Sinus und weniger die Pulpamaschen betrifft. Bergenhem und Fahraeus demonstrieren nun eindeutig in stagnierendem Milzblut einen Vorgang, der die Erythrocyten über eine mikrocytäre Umwandlung zur Haemolyse hin bewegt. Nach de Vries kommt es dabei zu einer Freisetzung von Lysolecithin, das nach nämlichem Autor geeignet ist, eine experimentelle haemolytische Anämie zu imitieren.

Allerdings erscheint dieser Vorgang als ungenügend und mag nur eine Hilfsursache im Gesamtgeschehen darstellen. Young konnte bei einer appli-

zierten Mixtur von normalen Erythrocyten und von Blutkörperchen eines kongenitalen haemolytischen Ikterus eine selektive Retrahiierung in der Milz beobachten, während Dacie nicht bestätigen konnte, daß die Erythrocyten von angeborener Sphaerocytose bei Milzperfusion in vitro zurückgehalten wurden. Emerson sah hingegen gesteigerte Fragilität nach Verlassen der Milz, wofür Weismann das Wort "Conditioning" gebraucht.

Dieses Auskämm-Phänomen (Jung) führt entweder zur Haemolyse in der Milz selbst oder zu mechanischer Zerstörung in der zukünftigen peripheren Zirkulation. Wippel vermutet, daß die abnorme Gestalt der Blutkorpuskel - angeboren oder evtl. durch Antikörper provoziert - das Passieren von der Pulpa zu den venösen Sinusoiden vereitelt und sich konsekutiv die Phagocytose oder Lysolecithinwirkung einschaltet. Bei erworbenen haemolytischen Anämien wird die eintretende Sequestration auf die Sensibilisierung zurückgeführt; mit der in der Milz ablaufenden "Conditioning" tritt eine gesteigerte osmotische Fragilität im peripheren Blut zutage. Neben der direkten Haemolyse in der Milz können die Blutzellen bei entsprechender "linealer Behandlung" noch folgende Zukunft haben: 1. Normalisierung der osmotischen Fragilität. 2. Eine derartige gesteigerte Fragilität, daß mechanische Kräfte der Blutzirkulation die Destruktion vollziehen. 3. kann der Fall eintreten, daß die betroffenen Erythrocyten sich erneut einer Milzconditioning unterwerfen müssen, die nunmehr zur Haemolyse führt. Teitel und Nikolau lieferten für diesen selektiven linealen Abfangmechanismus einen recht bemerkenswerten experimentellen Beitrag; sie wiesen zunächst nach, daß die Passage regelrecht konfigurierter Erythrocyten auf Grund ihrer Plastizität normal verläuft, obwohl der Durchmesser der Filterporen durchschnittlich kleiner als der der Korpuskel war (- somit erkläre sich auch die Strömung in engsten Kapillargebieten); inkubierte man nunmehr die Erythrocyten mit Antiserum in abgestufter Verdünnung, so ergab sich ein analoger Verlust der Filtrierbarkeit.

Experimentelle Hinweise (Knisely, Polani und Bloch) sowie die Auswertung der modernen Radiochrommarkierung verlangen eine besondere Berücksichtigung weiterer Organe im erythroklastischen Prozeß. Warner und Piovella bewerteten die anatomisch-histologische Struktur der Leber insofern recht aufschlußreich, als ihr ein ähnlicher sinusoidaler Aufbau zukomme, wie er in der Milz anzutreffen sei. Tatsächlich wurde auch bei experimentellen haemolytischen Anämien eine augmentierte Ansammlung von Agglutinationsthromben und vor allem auch eine einsetzende Phagocytosetätigkeit der Kupffer'schen Sternzellen als Uferzellen dieses Sinusnetzes beobachtet. Schon Lepehne überprüfte die Beziehungen zwischen Kupffer'schen

Sternzellen und der erythrocytären Destruktion, indem er Kollargol Hühnern und Gänsen injizierte, um die Endothelzellen sozusagen vollzupropfen und somit eine Opsonintätigkeit evtl. auszuschalten. Eine Erythrocytenzerstörung wurde durch Arsen erzielt; trotz der "vorhandenen" Leber entwickelte sich keine Gelbsucht. Rous kommentiert dazu: "... das Experiment ist so vortrefflich, daß man wünschen kann, die Kollargolwirkung sei nicht toxischer Art gewesen, um das Ergebnis zu erzielen."

Neben dieser Eliminierung kommen sicherlich auch in der Leber Gewebsstoffe in Frage, die unter bestimmten Bedingungen eine Lysinwirkung entfalten können. Tyler fiel auf, daß foetale Leberextrakte eine lytische Komponente bergen, die unspezifisch ist und in ihrer Intensität (Tumoranämie) mit Tumorgewebe verglichen werden kann; zum größten Teil ist die Aktivität auf einen hitzesensiblen Faktor zurückzuführen. Auf Grund der Wiederauflösungstendenz von Agglutinationsthromben in der Leber muß man jedoch einschränkend konstatieren, daß dieser "Hyperhepatismus" nur begrenzt zur Wirkung gelangt. Wahrscheinlich wird dieses Abwehrsystem in erster Linie bei Agglutinations- und Konglutinationskomplexen reaktiv einsetzen, wobei die Möglichkeit der gröberen anatomischen Struktur ausschlaggebend sein kann, da nur größere Komplexe in diesem weitmaschigeren Sieb selektiv retrahiert werden.

Die auch in der Lunge mehrmals beschriebene Opsonintätigkeit durch RES-Zellen dürfte einer gleichartigen Anlage entsprechen. Für die Bestimmung der Destruktionsstätte zeichnet aber auch der Applikationsweg bei experimentellen haemolytischen Anämien verantwortlich, da z.B. bei einem direkten Befall des großen Kreislaufes mit Immunkörpern die Lunge als "Milz des kleinen Kreislaufs" intervenierend fungieren kann.

Die eigentlichen Stoffwechselveränderungen im Erythrocyten, die durch die Wirkung von Immunkörpern hervorgerufen werden, sind zweifellos von großer Wichtigkeit, wenngleich das bisherige Wissen über derartige Stoffwechselmutationen recht bescheiden ist und z.T. auch auf hypothetischen Vorstellungen beruht. Jüngste Erkenntnisse der Biochemie (Löhr und Waller) erlaubten die ätiologische Abklärung einer bestimmten Kategorie von haemolytischen Anämien und die Sicherstellung ihres Pathomechanismus. Deklariert als enzymopathische haemolytische Anämie ist den Blutkörperchen dieser Krankheitsgruppe ein intrakorpuskulärer Enzymdefekt eigen, der sich vor allem bei primachin- und favabohnensensitiven Patienten manifestiert. Im wesentlichen findet sich folgende Abartigkeit: Es besteht ein vererbter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel in den betreffenden Erythrocyten,

die eine DPNH_2 -Bildung vereitelt und gleichzeitig auch eine ausreichende Glutathionreduktion verhindert (Redox-System für DPN).

Primachin und ähnliche Derivate greifen nämlich besonders heftig in den enzymopathisch gestörten Stoffwechsel dieser Zellen ein; allerdings scheint die Energiephase (Phosphatverwertung) der Erythrocyten noch ausreichend kompensiert zu sein.

Eine naheliegende Frage nach der Möglichkeit dieser Enzymstörung durch Antigen-Antikörperreaktionen muß jedoch mit Löhr dahin beantwortet werden, daß ein derartiger Mechanismus nicht sehr wahrscheinlich ist, zumal experimentell mit gereinigter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase durch Inkubation mit Haemolysat und Antikörperserum eine geringere Aktivität als bei Normalserum nicht nachweisbar wurde. Sonstige in der Literatur anzutreffende Angaben über biochemische Veränderungen des Erythrocyten durch Immunkörper sind weniger exakt und unbefriedigend. Swisher stellte eine gestörte Phosphoraufnahme bei Hundeerythrocyten fest, die zuvor mit Isoagglutininen beladen worden waren. Storti und Mitarbeiter berichten von einer verringerten Glukoseverwertung antikörperbeladener Erythrocyten, die rein mechanisch durch die Eintrittsblockierung der Antikörpermoleküle (Austauschbesetzung) zu erklären sei. Eingangs wurde erwähnt, daß Dameshek und Schwartz sich experimentell das Ziel setzten, den Sphaerocyt als primär geschädigtes Haemolysinprodukt zu erachten. Bezugnehmend auf diese Tatsache sahen Nikolau und Teitel eine Glukosestoffwechselstörung durch inkomplette Antikörper, die nunmehr erst als Ursache der hervorgerufenen Sphaerocytose unmittelbar in Frage käme. Unter der hypothetischen Voraussetzung einer optimal angereicherten Enzymaktivität in der Erythrocytenmembran, für deren Konstanz das Kationengefälle verantwortlich zeichnet, erklären sich die Autoren die osmotische Fragilität durch die glukolyseabhängige Leistungsfähigkeit der "Kationenpumpe" (ATP-reiche Verbindungen). Angeblich läßt sich sogar durch eine Insulininkubation der "zelldiabetischen" Erythrocyten eine osmotische Aufbesserung erzielen. Gewisse Hinweise auf derartige Gedankengänge kann man schon der Arbeit von Young entnehmen, in der die spontane in vivo-Autohaemolyse bei verschiedenen haemolytischen Erkrankungen durchgeführt wird und der Einfluß bestimmter organischer Stoffe auf den Haemolysevorgang registriert wird; Glukose fördert z. B. besonders die Haemolyse von autoimmunhaemolytischen Anämien, während Adenosin und Guanosin eine hemmende Wirkung zeigen. Neben der Laesion der gesamten Korpuskeloberfläche (Coombstest positiv durch Phenylhydrazin und bei Bleivergiftung), die ein bedeutsames Moment in der unspezifischen Adsorption von Eiweißkörpern

darstellt, zumal auch elektronenmikroskopisch nach Proteinbildung die Erythrocytenmembran "rauh" erscheint (Deutsch), ist wahrscheinlich der proteolytisch angedauten Rezeptoranlage, die Sitz eines oberflächlich gelagerten Fermentsystems ist, ebenfalls große Bedeutung beizumessen. Nach neueren Untersuchungen von Klenk und Mitarbeitern handelt es sich bei der Rezeptorsubstanz, die von haemagglutinierenden Virusarten und von dem isolierten Receptor-Destroying-Encyme (R. D. E.) angegriffen wird, um N-Acetyl-Neuraminsäure. Piper konnte zeigen, daß RDE die kataphoreti-sche Beweglichkeit von Humanerythrocyten bei gleichzeitiger Verschiebung des isoelektrischen Punktes ändert. Anhand weiterer Untersuchungen wird angenommen, daß die N-Acetyl-Neuraminsäure ein wesentlicher Baustoff der Blutkörperchenoberfläche ist.

III. AUTOIMMUNKÖRPERBEDINGTE HAEMOLYTISCHE ANÄMIEN

a) Einleitung und klinische Betrachtung

In die Kategorie der Autoimmunkörper fallen bei allgemein gehaltener Formulierung Serumproteine, die unter den immunologischen Erscheinungen der Agglutination, Konglutination oder freien Haemolyse zutage treten. Schon um die Jahrhundertwende hatten Vidal, Abrami und Brulé auf Grund klinischer Beobachtungen die erworbenen haemolytischen Anämien vom familiären haemolytischen Ikterus abgegrenzt. Danach gerieten für längere Zeit die Arbeiten der französischen Forscher wieder in Vergessenheit und stießen z.T. auch auf Ablehnung. Zur erneuten Geltung gelangten die Ansichten der französischen Schule durch die Arbeiten von Dameshek und Schwartz. Nachdem Boorman, Dodd und Loutit sowie Loutit und Mollison mittels der von Coombs, Mourant und Race angegebenen Testmethode inkomplette Haemantikörper nachweisen konnten, wurden in rascher Folge Fälle von immunkörperbedingten haemolytischen Anämien publiziert. Bekanntlich herrscht eine weitgehende serologische Übereinstimmung bei Auto- und Isoantikörpern bezüglich ihres Reaktionsvermögens, so daß mit den vertrauten serologischen Methoden eine gesicherte Ausgangsbasis bestand. Man war sich jedoch allgemein darüber einig, daß der neue Antikörpertyp einen andersgearteten Entstehungsmodus besitzt und seine breitere reaktive Temperaturamplitude eine besondere Unterteilung erlaubt; dementsprechend lassen sich nach dem Temperaturoptimum zwei Typen unterscheiden: Wärmeantikörper, die optimal bei 37° C reagieren

und Kälteantikörper mit einer Temperaturamplitude von 4 - 22° C. Ersterer Antikörpertyp agglutiniert selten in physiologischer Salzlösung Testerythrocyten, dagegen deutlich in Albuminlösung; ausgeprägter wird diese Reaktionsweise mit trypsinisierten oder papainisierten Erythrocyten. Für gewöhnlich ist bei den vorgenannten Immungeschehen kein Komplementverbrauch zu registrieren. Die Kälteantikörper agglutinieren zum größten Teil in physiologischer Kochsalzlösung und liefern einen schwach-positiven Antiglobulintest, wobei ein Komplementverbrauch eintritt, der nach neuerer Ansicht durch direkte Adsorbierung des Komplementproteins an die Korpuskeloberfläche zustande kommt und erst so einen positiven Coombstest garantiert.

Wärmeantikörper erzeugen meist ein schweres Krankheitsbild, während bei Kälteantikörpern mildere Verlaufformen bekannt sind. Diese Tatsache veranlaßte Weiner, von Antikörpern des Hyperimmuntyps und des einfachen Typs zu sprechen. Nach Schubothé kann man beide Antikörpervarianten nochmals wie folgt unterteilen: 1. inkomplette Wärmeantikörper, 2. Wärmehaemolysine, 3. Kälteagglutinine sowie als Kältehaemolysine monothermisch reagierende Antikörper, 4. bithermisch reagierende Kältehaemolysine (Donath-Landsteiner'sche Antikörper).

Weitere Attribute der Autohaemantikörper, wie komplett oder inkomplett, sowie frei oder gebunden nachweisbar, können jeder obengenannten Kategorie in verschiedenem Ausmaß gezollt werden. Obwohl sich der Terminus Autoantikörper in der Immunhaematologie weit verbreitet hat, werden verschiedentlich Bedenken an seiner "Echtheit" geäußert (Whitebsky).

Das bisher unumstößliche Dogma von der Toleranz des Organismus gegen körpereigene Substanzen (Horror autotoxicus) trug zu dieser orthodoxen Haltung wesentlich bei; zudem gibt es einige unspezifische Phänomene, die die Antikörperreaktion imitieren - z. B. positiver Coombs-Test durch Phenylhydrazin (Muirhead) sowie Agglutination durch Metallionen und Kieselsäure (Jandl und Simmons). Andererseits lassen sich jedoch für die Autoantikörper einige Gesichtspunkte anführen, die ihre immunogenetische Natur untermauern; so wandert dieser Antikörpertyp immer in der Gammaglobulinfraktion und ausnahmsweise als Kälteantikörper wegen seiner Komplementbindung in der Betaglobulin-Reihe. Außerdem ist die Eluierbarkeit des Immunkörpers vom Korpuskel und seine erneute Fixierung gegeben. Die erworbenen autoantikörperbedingten haemolytischen Anämien manifestieren sich einmal als sogenannte idiopathische Form und dann auch als symptomatische Begleiterscheinung. Neben kompletten Kälteagglutininen, monothermischen und bithermischen Haemolysinen (Donath-Landsteiner) gelangen im

Normalserum Erwachsener und in vielen Tierseren auch unspezifische Kälteantikörper zum Nachweis, denen wegen ihrer Herkunft und Funktion wohl kaum noch die natürlichen Eigenschaften eines Antikörpers eingeräumt werden können.

b) Ätiologie und Pathogenese der Autoantikörper und der Versuch der experimentellen Erzeugung

Erkennt man die Antikörpurnatur der im Coombs-Test nachzuweisenden inkompletten Immunkörpervarianten an, so sieht man sich schließlich doch einer vieldiskutierten Genese gegenüber. Einmal wird auf die Einwirkung von Krankheitserregern oder deren Stoffwechselprodukten oder anderen toxischen Substanzen (Viren und Tumorgewebe) hingewiesen, die zu einer morphologischen Veränderung der erythrocytären Ultrastruktur führt und so indirekt die eigene Korpuskel als fremdkörperartiges Antigen fungiert. Eine andere Hypothese beruht auf der Vorstellung, daß Stromantigene bei der normalen Destruktion der Erythrocyten freiwerden und konsekutiv als körperfremd registriert werden und beantwortet werden. Der physiologische Verschleiß der Korpuskel läßt für gewöhnlich keine allzu großen und pathologische Ausmaße erreichende Konzentrationen auftreten, während die Menge des bei rapidem Abbau der Erythrocyten anfallenden Stroma-detritus einen derartigen Mechanismus einleiten könnte. Eine milde Autoantikörperbildung stellt womöglich eine Reaktion dar, die sich innerhalb einer "physiologischen Duldung" bewegt und so lange vom Organismus beherrscht werden kann, als die geringe Avidität nicht die entsprechenden Zellverbände angreift; ein unterstützendes Adjuvans wie etwa Infekterreger könnte diesen Zustand schlagartig ändern (Entstehung der Kälteantikörper). Unter dieser ätiologischen Voraussetzung versteht sich auch die Produktion atypischer Antikörper bei normalen Individuen. Milgrom machte darauf aufmerksam, daß Autoantikörper nicht nur im Blut von Patienten mit erworbenen haemolytischen Anämien anzutreffen seien, sondern auch manchmal in Pleuraexsudaten, was an sich nicht mit den Landsteiner'schen Axiomen zu vereinbaren sei. Erst wenn es durch eine abnorme Stimulierung zu einer erhöhten Produktion komme, trete die erythrocytäre Destruktion ein und der Coombs-Test fiele positiv aus.

Die Bildung eines Autoantikörpers wäre nunmehr durch ein verbreitetes Wirkungsspektrum denkbar; so sollen im Rahmen einer regulären Immunisierung durch Invasion körperfremder Produkte Antikörper gebildet werden, die sowohl das Originalantigen als auch zufällig die Blutkorpuskel befallen. Bei

ähnlichem Modus könnten modifizierte körpereigene Organzellen (z. B. der Leber und aus Geschwülsten) ebenfalls die Autoantikörperproduktion stimulieren, die sich sekundär durch eine erythrocytenbindende Eigenschaft im Sinne einer "Overlapping-reaction" auszeichnet.

Eine Autoimmunkörperbildung ohne Nachweis eines immunisierenden Stimulans, wie man sie bei einer Entgleisung des Eiweißstoffwechsels im Körper findet, ist einer eingehenden Diskussion wert. Durch Infektion, Intoxikation und Geschwülste kommt es zu einer Störung der Eiweißproduktion, deren im Blutstrom agierende Globuline wiederum rein zufällig eine erythrocytäre Affinität entwickeln. Dem hierfür zu vertretenden Einwand des nicht zu übersehenden Prozentsatzes nachweislicher spezifischer Autoantikörper (z. B. Anti-e), die sich mit einer derartigen Paraproteinämie nicht vereinbaren ließen, könnte entgegengehalten werden, daß nachträglich eine Antikörperprägung im Sinne der Pauling'schen Synthese ablaufen kann, nachdem allerdings vorher eine korpuskuläre Adsorption stattfand. Dacie vertritt in einer neueren Publikation eine recht interessante Auffassung bezüglich der Synthese von Autoimmunkörpern, die jedoch noch eines experimentellen Beweises bedarf; durch eine somatische Mutation disponierter Gewebe (Reticulosen und lymphatische Systemerkrankungen) soll es zu einem Verlust der immunologischen Toleranz kommen, der eine Antikörperbildung gegen eigene Organzellen erlaube. Mit dem schlagwortartig anmutenden Begriff der "verbotenen Zellverbände" stellt auch Burnet seine Theorie inmitten dieser mutationsbedingten Paraproteinämie. Seine Hypothese repräsentiert den Versuch, die Genese aller autoimmunkörperbedingten Erkrankungen einheitlich zu erfassen. Der Autor geht davon aus, daß es Zellverbände im Organismus gäbe, die zuweilen einer stärkeren Mutation unterworfen sind, ähnlich einer "Bakterienkultur im Reagenzglas oder Kaninchen eines Kontinents". Das "darwinistische" Schicksal der Zellen ist natürlich irreversibel, jedoch so lange physiologisch, als das natürliche Maß nicht überboten wird und der Körper in einer adäquaten Antikörperbeantwortung die Situation beherrscht - (man vergleiche diesbezüglich die Angaben über die Antigenspeicherfähigkeit der Milz durch Makrophagen). Bezüglich auf den Pathomechanismus bei erworbenen haemolytischen Anämien wird die Meinung vertreten, daß die Noxe sicherlich in den proteinbildenden Gewebsverbänden läge und nicht im Blutkörperchen. Eindeutig positive Befunde über die experimentelle Erzeugung von Autohaemantikörpern sind selten und zum Teil auch nicht stichhaltig; eine Trennung von Wärme- und Kälteantikörpern sollte auch hier erfolgen, zumal die genetischen Grundlagen eine wesentliche Voraussetzung für die Deutung des Experiments abgeben. Bei aller Einschränkung finden

sich jedoch verschiedentlich in vivo Beobachtungen, die eine Autosensibilisierung bei immunhaemolytischen Anämien erwarten lassen. Darnborough berichtet von einem Mann, der als Blutspender längere Zeit nie eine Inkompatibilität im Kreuzungsversuch zeigte und doch eines Tages einen positiven indirekten Antiglobulintest bot. Bei blander Anamnese wird daraus gefolgert, daß eine homologe Immunisierung stattfand. Tierexperimentell wurde verschiedentlich der Versuch unternommen, den Organismus gegen seine eigenen Erythrocyten mit Hilfe von Adjuvantien und Viren zu präparieren. Liu erzielte, nachdem er klinisch einen vorübergehenden positiven Coombs-Test durch intraperitoneale Blutungsanämie im Falle einer extrauterinen Gravidität erlebte, durch Injektion zuvor entnommenen Herzblutes ins Peritoneum einen für kurze Zeit nachweisbaren positiven Antiglobulintest. Es entwickelte sich jedoch weder eine haemolytische Anämie noch fiel der Test positiv aus, wenn die Kaninchenstromata zuvor mit Bakterienfiltraten oder Kaninchenleberemulsionen inkubiert worden waren. Motulski richtete bei ähnlicher Versuchsanordnung seine Aufmerksamkeit direkt auf die Veränderung der Erythrocytenoberfläche durch Inkubation mit Viren. In einer Versuchsreihe von Meerschweinchen erhielten die Tiere Erythrocyten subkutan injiziert, die vorher mit Freund'schem Adjuvans behandelt worden waren - auch hier verschwand der positive Ausfall des Coombs-Testes nach einiger Zeit, ohne daß ein markantes haemolytisches Syndrom resultierte. Muratore und Mitarbeiter glaubten bei einer klassischen Immunisierung von Meerschweinchen mit kleinen Serumdosen von Kaninchen inkomplette Autoimmunkörper erzeugt zu haben, die mit dem Coombs-Test und der Konglutination nachweisbar wurden. Es ist hervorzuheben, daß für das Auftreten der Immunkörper nur eine einzige Injektion von haemolytischem Serum stattfand; der Autor sieht in der Menge des verwandten Serums ein adäquates Stimulans zur Bildung inkompletter Autoantikörper. Wie weit das Heteroimmunserum nun wirksam ist, d.h., ob es eine unspezifische Antikörperproduktion des RES provoziert, ist nicht eindeutig aus der Publikation zu entnehmen. Später fanden diese Tatsachen viel Kritik, zumal auch andere Autoren ähnliche Beobachtungen machten, die jedoch als verstärkter in vivo-Effekt notiert wurden (vgl. Begriff der endogenen Proteine). Insgesamt muß zugestanden werden, daß experimentell eine erworbene haemolytische Anämie mit der Erfüllung aller immunologischen Postulate nicht zu imitieren war.

Bei Kälteagglutininen sollte man besser von der experimentellen Beeinflussung als von Erzeugung sprechen, da bei Sichtung des publizierten Materials

nur ein derartiges Versuchsmotiv in vivo zu finden ist und die genetische Natur dieser Antikörperkategorie der theoretischen Spekulation andersgeartete Gesichtspunkte bietet. Frank und Punin erzeugten eine Kälteagglutination in vitro durch Röntgenbestrahlung des Serums, nachdem schon 1918 Robertson und Rous eine Autoagglutination am Kaninchenohr durch Abkühlung beobachten konnten. Der Wirkungsmechanismus der Röntgenbestrahlung basiert auf der veränderten Avidität, die sich in einem direkten Umbau der freien Proteinvalenzen vollzieht; deswegen bevorzugten Verfasser Patienten mit hoher BSG und relativ hohen Gammaglobulinfraktionen, da dieser Eiweißtyp ein besonders reaktionsfreudiges elektrisches Moment besitzt und nach Pauling einer katalytischen Umgruppierung leicht zugänglich ist. Die Frage kann überhaupt aufgeworfen werden, ob nicht durch solch einen Bestrahlungseffekt eine zufällige Vollsynthese eines Halbproduktes aus der Paraproteinreihe geschieht, die mathematisch doch noch einem Wahrscheinlichkeitstreffer gleichkommt. Nogalski, Hummler und Marienberg berichten, daß sie in 5 von 9 Fällen nach Diphtherieseruminjektionen den Kälteagglutinationstiter verändern konnten. Korting und Tadzer injizierten i. v. bei Menschen 1%-ige Lösung von Trypanblau und erzielten einen Tag später einen Kälteagglutinationstiter von maximal 1 : 256. Das entscheidendste Merkmal des Experiments ist durch die intravenöse Zufuhr elektronegativer Kolloide gegeben, die ähnlich wie die Heteroagglutinine auch Kälteagglutinine beeinflussen. Bekanntlich haben derartige Farbstoffe (unter anderem auch Kongorot) eine spezifische Wirkungsmöglichkeit auf das RES, die sich in einer partiellen Blockierung oder Alterierung kundtut. Experimentell konnte somit die Meinung von Lippel und Nogalski untermauert werden, daß Kälteagglutinine ein RES-Produkt sind.

c) Die Erscheinung der Paraproteinämie und die Bedeutung der erythrocytären Abwehrfunktion

Im vorherigen Kapitel wurde versucht, eine Gegenüberstellung der meistdiskutierten Hypothesen über den Pathomechanismus und die eigentliche Kausa der autoimmunkörperbedingten Anämien zu erreichen; unbeschadet der experimentell noch zu belegenden Möglichkeit eines ablaufenden Autoimmungeschehens, das sich evtl. nach klassischem Vorbild spezifisch erhält, soll im folgenden einer unspezifischen Erscheinung - nämlich der Paraproteinämie - Beachtung geschenkt werden, da in jüngster Zeit doch der Eindruck immer nachhaltiger entsteht, daß diese vielseitig erzeugte Proteinose einem eliminierenden Blutorgan gegenübersteht, welches für diese entscheidende

Wesensfunktion mit einer unerschöpflichen Regeneration (Duesberg) ausgerüstet ist.

Gewisse experimentelle Ansätze, die sich auf bekannte Erscheinungen der passiven Haemagglutination und des Immunadhärenzphänomens berufen, sollen im folgenden erörtert werden.

Zuvor sei aber erlaubt, einige Ergebnisse der Eiweißchemie zu erwähnen, die ebenfalls die Adsorptionsfähigkeit der Erythrocytenoberfläche berücksichtigen. Bekanntlich fällt bei den meisten erworbenen haemolytischen Anämien mit positivem direkten Coombs-Test eine relativ hohe BSG auf (vor allem hoher erster Stundenwert). Seit den Untersuchungen von Fahraeus und Westergren weiß man, daß pathologische Veränderungen im Eiweißspektrum (Relation von fadenförmigen und kugelförmigen Eiweißkörpern) unter der Voraussetzung einer garantierten Korpuskelkonstante die BSG verändern können. Blessing und Mitarbeiter wiesen nach, daß bei diesen Krankheitsbildern die erhöhte BSG vornehmlich aus einer Haftung inkompletter Antikörper auf die Korpuskeloberfläche resultiere. Die Durchführung der BSG im Dextranmilieu schaltet nunmehr alle Serumquotienten aus und stellt umgekehrt den Serumfaktor als Konstante dar. Eine hohe Senkung gewaschener Blutkörperchen in 6%-igem Dextran beweist die Beladung mit inkompletten Antikörpern und bietet eine vereinfachte Ergänzung des Coombs-Testes. Kehren wir zurück zum Eiweißspektrum, das sich pathologisch verzerrt bei Paraproteinämie manifestiert, so wird alsbald ersichtlich, daß die einwirkenden Serumfaktoren viel mannigfaltiger sind und sogar mit einer Individualität der Person behaftet sind. Lang und Mitarbeiter untersuchten diesbezüglich den Einfluß des Serumeiweißspektrums auf die Erythrocyteigenschaften und verglichen die erythrocytäre Haftung mit dem Senkungseffekt von fraktionierten Albuminen und Globulinen. Der Autor erlaubt zu folgern, daß die Erythrocyten eines Menschen durch ein individuelles Serumeiweißspektrum spezifisch geprägt sind. Der BSG-Vorgang kommt einmal durch die Schutzkolloidwirkung des fixierten Eiweißkörpers und durch die Relation von adsorbierten zu nur freien im Serum nachweisbaren Eiweißkörpern zustande. An der Erythrocytenoberfläche besteht je nach Molekülgröße der Proteine eine verschieden große Anzahl von Haftstellen, die für die einzelnen Proteine spezifisch sind. Analog sollen sich Hormone und Fermente zu der Blutkörperchenoberfläche verhalten. Auf der Suche nach ähnlichen Beziehungen von Serumkomponenten zur Korpuskeloberfläche in der Immunologie finden sich einige Grundphänomene, wie z.B. die passive Haemagglutination. Die Adsorbierbarkeit der angelagerten Stoffe wie Pro-

teine, Lipide oder heterologe Antigensubstanzen müssen jedoch eine hervorstechende Affinität zur korpuskulären Membran aufweisen. Einer spezielleren Haftmöglichkeit unter Einschaltung des Komplementproteins begegnet man in dem von Nelson beschriebenen Immunadhärenzphänomen, wonach Bakterien, die durch Antikörper sensibilisiert sind, sich unter Einschaltung von Komplement als verbindende Brücke an die Erythrocytenoberfläche anlagern, woraus dann wahrscheinlich eine gesteigerte Phagocytose resultiert. Eine Publikation jüngeren Datums über unspezifische Bakterienadsorption an Humanerythrocyten mit positivem Antiglobulintest findet sich bei Weeden und Mitarbeitern. Danach wurden Blutkörperchen mit *B. cereus* befallenen Serum inkubiert und anschließend mit Normalserum behandelt, in dem sich bei allen durchgeführten Untersuchungen Antikörper gegen das Bakterium nachweisen ließen; der stark positiv ausfallende Coombs-Test basiert auf der Adsorption der Bakterien an die Korpuskeloberflächen.

Die nachweislichen Erscheinungen wie Agglutination und Haemolyse sind also nicht ein Produkt einer Autoimmunisierung, sondern zunächst einem körperfremden Antigenreiz zu verdanken. Erachten wir nun die Möglichkeit einer pathologisch gesteigerten Proteinose des RES, der ja evtl ein mutationsbedingter Fremdcharakter zukommt, so erhellt sich die Wichtigkeit dieser immunologischen Erscheinungen. Es erhebt sich nämlich die Frage, ob der erythrocytären Adsorptionsfähigkeit bezüglich des gesamten somatischen Abwehrgeschehens nur eine Transportaufgabe zukommt, oder in differenzierte Weise eine gerechte Schutzfunktion trotz Untergang der Korpuskel erfüllt wird. Die experimentelle Beladungsfähigkeit der Blutkörperchen und deren Folgeerscheinungen wurde indes schon näher untersucht (Duesberg, Mohring und Gramlich).

Kristallisierte Hefe-Alkoholdehydrogenase (ADH), die nach Najjar bei Kaninchen Antikörperbildung provoziert, wurde als Beladungssubstanz verwandt; die hiernit sensibilisierten Blutkörperchen gelangten zur passiven Haemagglutination mit spezifischen Antikörpern. Erythrocyten, die mit ADH beladen worden waren, fielen durch eine kürzere Lebensdauer auf.

ZUSAMMENFASSUNG

Eingangs wurde auf die Bedeutung einiger historischer experimenteller Grundversuche und deren moderne Abwandlungen hingewiesen, die eine Trennung der erworbenen haemolytischen Anämien von dem kongenitalen haemolytischen Ikterus ermöglichten. Mit Hilfe des nach dem zweiten Weltkrieg angewandten Antiglobulintestes konnte ein bedeutender Fortschritt in der Aufklärung der Pathogenese immunkörperbedingter haemolytischer Anämien geleistet werden; so erscheint es als gesichert, daß es sich um das Zusammenwirken verschiedener Komponenten handelt, die schließlich zur Agglutination und Haemolyse führen können. Obwohl in jüngster Zeit die Biochemie die enzymopathischen haemolytischen Anämien durch einen nachweislich erbten Enzymdefekt als gesonderte ätiologische Form herausstellen konnte, beschäftigt weiterhin der ungeklärte Pathomechanismus der Autoimmunkörper. Bei dem Abwägen der verschiedenen Hypothesen der Autosensibilisierung gegeneinander gewinnt man den Eindruck, daß die Paraproteinämie als Eiweißstoffwechselentgleisung des RES eine immunologische Gesamtheitsbetrachtung am günstigsten untermauert, zumal einige spezifisch anmutenden serologischen Eigenschaften mehr als ein passiv übernommenes Korpuskelphänomen imponieren (Hollaender: Spezifität der Autoantikörper durch nachträgliche Matrizenprägung der Erythrocytenoberfläche). Die vorzeitige Destruktion der Erythrocyten durch Autoantikörper wird wahrscheinlich von einer Veränderung der Oberflächenstruktur eingeleitet, wozu sich andere erythroklastische Mechanismen wie intravasale mechanische Läsion sowie der Reusenmechanismus der Milz (Conditioning) hinzugesellen. Schließlich sei auf die Erscheinung der passiven Haemagglutination und deren experimentelle Imitation hingewiesen, die das Phänomen der eliminierenden Korpuskeloberfläche für körperschädigende Substanzen und somit auch eine zielgerichtete Funktion des Organismus erläutert.

LITERATURVERZEICHNIS

- Auerswald, W. und Eibl, H.: Zur Frage der Neutralisation von natürlichen und Immunantikörpern durch blutgruppenspezifische Polysaccharid-Aminosäure-Komplexe. Wiener Ztschr. für Innere Medizin 1, 38 (1957)
- Banti, G.: Splénomégalie hémolytique anhémo-poétique; le rôle de la rate dans l'hémolyse. Semaine méd., 33, 313 (1913)
- Baumgartner: Über Haemopsonine - Erythrocytenphagocytose im peripheren Blut. Opsonine u. Tropin. Helvet. Med. Acta 61 (1948)
- Baumgartner, W.: Zur Klinik der serologisch bedingten haemolytischen Anämie. Helv. med. Acta 19, 71 (1952)
- Baumgartner, W.: Die Kälteagglutinin-krankheit. Schweiz. med. Wschr. 85, 1157 (1955)
- Baumgartner, W., Müller, U.: Die Haemopsoninprobe in vitro. Helv. med. Acta 19, 66 (1952)
- Baumgartner, W.: Experimentelle haemolytische Anämie. Helv. med. Acta 14, 502 (1947)
- Beickert, A.: Diaplacentare Übertragung von Autoantikörpern. Klin. Wochenschrift 5, 251 (1961)
- Benko, A., Szabo, T., Soltesz, R., Reinhold, A.: Effect of antiserum to marrow serum in dogs. Influence of changes produced by this serum. Acta Med. Scand. 1, 147 (1953)
- Bessis, M., Freixa, P.: Etudes sur l'ictère hémolytique expérimental par injection et ingestion d'antiserum. Rev. Hématol. 2, 114 (1947)
- Bergenheim, B. und Fahraeus, R.: Über spontane Hämolysinbildung im Blut, unter besonderer Berücksichtigung der Physiologie der Milz. Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 97, 555 (1936)
- Björkman, S. E.: The splenic circulation. With special reference to the function of the spleen sinus wall. Acta med. Scand., Suppl. 191 (1947)
- Blessing, K. und Heni, F.: Senkung gewaschener roter Blutkörperchen in Dextran als Nachweis gesteigerter Ballungsbereitschaft durch Aufladung mit inkompletten Antikörpern. Die Medizinische 2: 1229-1236 (1953)
- Bonnin, J. A. and Schwartz, L.: The combined study of agglutination, hemolysis, and erythrophagocytosis. With special reference to acquired hemolytic anemia. Blood 9, 773 (1954)
- Bordet, J.: Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines. Annales de Inst. Pasteur, 14, 257 (1900)

- Bordet, J. : Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le Sérum animaux injectés de sang défibrine. *Ann. Inst. Pasteur* 12, 688 (1898)
- Brandt, N. E., Bass, J. A., Dodd, M. C., Wright, C. S. : Phagocytosis of normal sensitized and trypsinized erythrocytes by tissue culture macrophages. *Fed. Proc.*, 1, 11 (1952)
- Brückmann, G. and Wertheimer, E. : Lysis of red blood cells by tissue slices. *Brit. J. Exper. Path.* 26, 217 (1945)
- Burnet, M. : Auto-immune Disease. - I. *British Medical Journal* 10, 645 (1959)
- Burnet, M. : Auto-immune Disease. - II. *British Medical Journal* 10, 720 (1959)
- Cajano, A. and Miller, A. : Autoimmunization to blood cells. *Sang, Paris*, 26, 141 (1955)
- Carson, P. E. : Enzymatic Deficiency in Primaquine-Sensitive Erythrocytes. *Science* 124, 484-485 (1956)
- Castle, W. B., Ham, T. H., and Shen, S. C. : Observations on the mechanism of hemolytic transfusion reactions occurring without demonstrable hemolysis. *Tr. A. Am. Physicians* 63, 161 (1950)
- Crowley, L. V., Bouroncle, B. A. : Studies on the Specificity of Autoantibodies in Acquired Hemolytic Anemia. *Blood* 11/2, 700 (1956)
- Christian, R. M., Stewart, W. B., Yuile, C. L., Ervin, D. M., Young, E. : Limitation of Hemolysis in Experimental Transfusion Reactions Related to Depletion of Complement and Isoantibody in the Recipient. Observations on Dogs Given Successive Transfusions of incompatible Red cells tagged with Radioactive Iron. *Blood* 6, 142 (1951)
- Chute, R. N., Sommers, S. C. : Hemolytic disease and polycythaemia in parabiosis intoxication. *Blood* 7, 1005 (1952)
- Dacie, J. V. : Serology of acquired hemolytic anemia. *Europ. Hämatol. Gesellschaft. Amsterdam* 8-12 (1953)
- Dacie, J. V. : Sur le rôle des Auto-Anticorps dans la maladie hémolytique humaine. *Rev. Hématol.* 6, 267 (1951)
- Damerow, R. : *Klinik und Praxis der Immunhaematologie*. Veb Gustav Fischer Verlag, Jena (1958)
- Dameshek, W., Schwartz, St. O. : Hemolysins as the cause of clinical and experimental hemolytic anemias. With particular reference to the nature of Spherocytosis and increased fragility. *Americ. Journal of the medical Sciences* 196, 769 (1938)

- Dameshek, W., Miller, E. : Pathogenetic mechanism in hemolytic anemias. Archives of internal Medicine 72, 231 (1943)
- Darnborough, J. : A unique case of Auto-Immune Erythrocyte Sensitization. The British Med. Journ. 1451-52, December (1958)
- Dausset, J., Vidal, G. : Detection des anticorps incomplets par la technique des hématies trypsinisée et utilisée en milieu plasmatique. Comp. Rend. Soc. de Biol. 144, 679-681 (1950)
- Dausset, J. M. D. : The Agglutination Mechanism of Trypsin Modified Red Cells. Blood 7, 7, 816 (1952)
- Day, R. and Perry, E. : Intravascular hemagglutination. Experimental and clinical observations, with special reference to the pathogenesis of kern-icterus. Blood 5, 1114 (1950)
- Dean, C. A., Wiseman, B. K., Curtis, G. M. : The Hemolytotoxic Equilibrium and Emergency Splenectomy. J. Am. Med. Ass. 105, 1567 (1935)
- Dreyfus, B., Dausset, J. et Vidal, G. : Etude clinique et hématologique de douze cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps. Rev. Hématol. 6, 349 (1951)
- Duesberg, R. : Milzfunktion und Hypersplenie. Ärztl. Wschr. 1-6 (1958)
- Duesberg, R. : Ursachen und Folgen der Hypersplenie. Inter. Hämatolog. - Kongress, Rom (1958) - Sonderdruck
- Duesberg, R. : Abwehrfunktion der Erythrocyten. Schweiz. Med. Wschr. 43, 1208, Jg. 90 (1960)
- Dujarric, R. : Les Groupes Sanguins chez les Animaux, Chapitre VII - Antigènes Tissulaires et Action des Anticorps Cytotoxiques Sérum Hémolytiques. R. Dujarric de la Rivière, A. Eyquem, Les Groupes Sanguins chez les Animaux, Editions Médicales Flammarion, 22, rue de Vaugirard, Paris - 6, 263 (1953)
- Ecklebe, G., Sander, K. : Ablauf der Immunreaktionen unter ACTH bei experimenteller, hämolytischer Anämie. Z. f. d. bes. Exp. Med., 119, 328-393 (1952)
- Ess, H., Friederici, L. : Klinische und serologische Relationen bei erworbenen hämolytischen Anämien. Ärztl. Wschr. 21/22. Jg. 13, 457 (1958)
- Eyquem, A., Girard, O., Podliachouk, L., Millot, P. : Etude de la maladie hémolytique expérimentale du mouton. Ann. Inst. Pasteur 90, 96 (1956)
- Eyquem, A. : Problèmes Immunologiques liés au diagnostic et au traitement des anémies hémolytiques acquises. Rev. Hématol. 6, 334 (1951)
- Eyquem, A. : L'atteinte du système nerveux central chez les jeunes animaux présentant une maladie hémolytique expérimentale. C. R. Soc. Biol. CXLII, 585 (1948)

- Eyquem, A., Millot, P., Robin, J.: Anémie hémolytique et expérimentale chez les caprins et les bovins. Ann. Inst. Pasteur 83, 666 (1952)
- Frank, A. und Punin, W.: Über den Nachweis einer Kälteagglutination in vitro nach Röntgenbestrahlung von Blutserum. Klinische Wschr. 27, 121 (1949)
- Friederici, L.: Der Erythrocyt. Seine Morphologie, Physiologie und Pathologie. Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg (1959)
- Gardner, F., McElfresh, Harris: The Effect of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) in Idiopathy acquired Hemolytic Anemia as related to the Hemolytic Mechanism. J. of Lab. and Cl. Med. 37 (1951)
- Gasser, C.: Clinical picture of acquired hemolytic anemia. Ausgew. Referate v. 4. Kongress der Internat. Europ. Hämatol. Gesellschaft Amsterdam 8-12, 9 (1953)
- Gold, E. und Fotino, M.: Gleichzeitige Isoimmunisierung im ABO- und Rh-System. Folia Haematologica 4, 2 (1960)
- Greenwalt, T.J. and Ayer, V.E.: The phosphate partition of the erythrocytes of normal newborn infants and of infants with hemolytic disease. Clin. Invest. 12, 1404-1411 (1956)
- Grundmann, E.: Über die Stellung der Milz bei den haemolytischen Anaemien. Acta Hepato-Splenologica, Vol. 8, Nr. 1, 34-44 (1961)
- Haden, Russell L.: A new type of hereditary hemolytic jaundice without spherocytosis. American Journal of Med. Sciences Nr. 214, 255 (1947)
- Harris, J. W.: Studies on the mechanism of a drug induced hemolytic anemia. J. Lab. & Clin. Med. 44, 809 (1954)
- Hayhoe, F. G. J. and Whitby, L.: Splenic function. A study of the rationals and results of splenectomy in blood disorders. Quart. J. Med. 24, 365 (1955)
- Hennemann, H. H.: Extrem gesteigerte Ballungsneigung der Erythrocyten bei 2 Reticulosen mit hämolytischem Syndrom. Klin. Wschr. 253 (1955)
- Hennemann, H. H.: Klinische und serologische Studien bei erworbenen hämolytischen Anämien. Folia Haematologica 73, 236-247 (1956)
- Hennemann, H. H., Talek u. Gillert, K. E.: Haemolytisches Syndrom mit positivem Coombstest bei einer Lymphadenose und einem Plasmocytom. Ztschr. f. ges. Inn. Med., 8. Jg., Nr. 7, 321 (1953)
- Hennemann, H. H., Kunze, G. und Gillert, K. E.: Symptomatische haemolytische Anämie mit positivem Coombs-Test bei Osteomyeloretikulose. Acta Haematologica, Vol. 10, 260 (1953)
- Hennemann, H. H.: Haemolytische Syndrome bei Lebercirrhosen. Acta Hepato-Splenologica 6, 89 (1959)

- Holländer, L. et Gasser, C. : Anémie Hémolytique Acquisée Aigue. Rev. Hématol. 6, 316 (1951)
- Hymann, G. A., Southworth, H. : Hemolytic anemia associated with liver disease. Am. J. Med. Sc., no. 221, 448 (1951)
- Jandl, J. H., Richardson, J. A., Castle, W. B. : The Destruction of red cells by antibodies in Man. I. Observations on the sequestration and lysis of red cells altered by immune mechanism. The Journal of Clin. Investigation 10, 1428 (1957)
- Jandl, J. H. : Sequestration by the spleen of red cells sensitized with incomplete antibody and with metallo-protein complexes (abstracta). J. Clin. Invest. 34, 912 (1955)
- Jandl, J. H. : The agglutination and sensitized of red cells by metallic cations: Interactions between multivalent metals and the red-cell membrane. Brit. J. Haemat. 3, 19 (1957)
- Jandl, J. H., Greenberg, M. S., Yonemoto, R. H. and Castle, W. B. : Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. Clinical Investigation 8, 842-867 (1956)
- Jandl, J. H. and Castle, W. B. : Agglutination of sensitized red cells by large anisometric molecules. J. Lab. & Clin. Med. 47, 669 (1956)
- Kellner, A. und Hedel, E. : Experimentelle fetale Erythroblastose bei Kaninchen. II. Die Passage von Blutgruppenantigenen und ihren spezifischen Isoantikörpern durch die Placenta. J. of Exper. Med. 97, 51-60 (1953)
- Korting, W. und Tadzer, J. S. : Experimentelle Beeinflussung der Kälteagglutination beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. 75, 949 (1950)
- Krüpe, M. : Inkomplette Hämagglutinine in Pflanzenextrakten. Zentralblatt f. Bakteriologie 155, 376 (1955)
- Lang, N. : Änderung von Ery-Eigenschaften entsprechend dem Serumeiweißspektrum bei Dysproteinämien. Naturwissenschaften 44, 638 (1957)
- Lang, N. : Einfluß des Serumeiweißspektrums auf Erythrocyteneigenschaften. Verh. d. dtsh. Gesellsch. f. innere Medizin, Verlag von J. Bergmann, München, 64, 149 (1958)
- Levine, Ph., Robinson, E., Stroup, M., McGee, R. and Bushnell, L. : A summary of atypical antibodies, rare cenotypes, and ABO hemolytic disease encountered in a one year survey. Blood 11, 1 1097 (1956)
- Lewis, S. M. : The pattern erythrocyte destruction in hemolytic anaemia as studied with radioactive chromium. British Journal of Hematology, Vol. VI, 2 (1960)
- Linke, A. : Klinische und experimentelle Beobachtungen über aplastische Krisen der Erythropoese bei haemolytischen Anämien. Verhandl. dtsh. Gesellsch. inn. Med. 58, 724 (1952)

- Liu, Chi Kong, und Evans: Production of positive antiglobulin serum Test in Rabbits by intraperitoneal injection of homologous blood. *Proc. of Soc.f.Exp. Biol. & Med.* 79, 194 (1952)
- Löhr, G. W. und Waller, H. D.: Biochemie und Pathogenese der enzymopenischen hämolytischen Anämien. *Deutsche Med. Wschr.* 2, 87 (1961)
- Löhr, G. W. und Waller, H. D.: Biochemie und Pathogenese der enzymopenischen hämolytischen Anämien. *Deutsche Med. Wschr.* 1, 27 (1961)
- van Loghem jr., J. J., Stallman, H. F. et Hart, V. D.: Anémie hémolytique et anticorps froids incomplets. *Rev. Hématol.* 6, 286 (1951)
- von Loghem jr., Mendes de, Léon, van der Hart, Mía: Bluttransfusionen bei haemolytischen Anämien - Serol. Ergebnisse. *Ergebnis d. Bluttransfusionsforschung* 2, 84 (1955)
- Maier, O.: Der Lysolecithintest bei haemolytischen Anaemien. *Helvetica Medica Acta* 4/5, 470 (1947)
- Mayer, M. M., Crost, C. C., Levine, L. and Marrucci, A. A.: Further Kinetic studies on immune hemolysis with special regard to the quantitative determination of hemolytic antibody. *Fed.Proc.* 11, 476 (1952)
- McCrea, J. F.: Chemical studies on human erythrocyte receptor of influenza virus. *Fed.Proc.* 11, 476 (1952)
- Miescher, P. und Vorlaender, K. O.: Immunpathologie in Klinik und Forschung. Um das Problem der Autoantikörper. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1957)
- Miller, G., Furth, F. W., Sqisher, S. N., Young, E.: Studies on destruction of red cells by canine auto-antibodies in a dog with naturally occurring autoimmune hemolytic disease. *J. Clin. Invest.* 34, 953 (1955)
- Mohring, D. und Gramlich, D.: Das Verhalten von radioaktiv markierten Antigenen gegenüber corpusculären Blutelementen. I. Mitteilung: Die Beladung von Erythrocyten mit Alkoholhydrogenase-S³⁵. *Klin. Wschr.* 3, 139 (1961)
- Mollison, P. L.: Blood-group antibodies and red-cell destruction.- I. *British Medical Journal* 21, 1035 (1959)
- Mollison, P. L.: Blood-group antibodies and red-cell destruction.- II. *British Medical Journal* 28, 1123 (1959)
- Moolten, S. E. and Clark, E.: Viremia in acute hemolytic anaemia and in autohemagglutination. *Arch. Int. Med.* 89, 270 (1952)
- Motulsky, A. G., Crosby, W. H.: Experimental Production of red cell Auto-immunization. *The American Journal of Medicine* 17, 102 (1954)
- Muirhead, E. E., Groves, M. and Bryan, S.: Positive direct Coombstest induced by phenylhydrazine. *J. Clin. Invest.* 33, 1700 (1954)

- Muratore, F., Gervellera, G. and Gardaci: The role of incomplete autoantibodies in the production of experimental haemolytic anaemia induced by small doses of haemolytic serum. *Acta Haematologica*, Vol. 10, 233 (1953)
- Neber, J., Dameshek, W.: The improved demonstration of circulating antibodies in hemolytic anaemia by the use of a bovine albumin medium. *Blood* 2, 371 (1947)
- Neimann, N., Michon, P., Pierson, M. et Lascombes, G.: L'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps chez le nourrisson. *Archives Françaises de Pédiatrie*, 3 (1956)
- Nelson, M. G., Marshall, R. J.: The syndrom of high-titre cold hemagglutination. *Brit. Med. J.* II, 314 (1953)
- Németh u. Siegler, P.: Auf Cortison paradox reagierende haemolytische Anämie. *Folia Haematologica* 75/3, 369 (1958)
- Neumann, N., Michon, P., Pierson, M. et Lascombes, G.: L'anémie hémolytique acquise par Auto-Anticorps chez le nourrisson. *Arch. Franç. Pédiatrie*. 13, 1 (1956)
- Nicolau, C. T., Teitel, R.: Über eine Verbesserung der osmotischen Resistenz von antikörperbeladenen Erythrocyten durch Stoffwechseleffekte des Insulins. *Ztschr. f. d. ges. Inn. Medizin und ihre Grenzgebiete* 14/1, 40 (1959)
- Niekau, B., Duschl, L.: Hämatologische und pathologisch-anatomische Untersuchungen an parabiosierten Ratten. *Deutsche Ztschr. f. Chir.* 191, 221-251 (1925)
- Nogalski, J., Hummeler, K., Marienberg: Ergebnisse der Kälteagglutination. *Klin. Wschr.* 27, 203 (1949)
- Packchianian, A. A.: The Production of antirabbit hemolysin. *The Journal of Lab. & Clin. Med.* 12, 1692 (1949)
- Pearce, R. M.: The experimental production of liver necroses by the intravenous injection of hemagglutinine. *J. Med. Research* 12, 329 (1904)
- Pillemer, L.: The properdin system. *Transact. of Sciences*, Vol. 17, 526 (1954/55)
- Piovella, C. et T. G. Formaggio: Anemia emolitica acquisita da auto-anticorpi. *Haematologica Pavia*, 34, 729 (1950)
- Piper, W.: Untersuchungen über die Wirkung des "Receptor-Destroying Enzyme" auf menschliche Erythrocyten. *Acta Hämat. - Separatum* Vol. 18, N°6, 414-428 (1957)
- Pirrie, R.: Der Einfluß der Splenektomie und der Reticulo-Endothelial-Blokade auf eine Anämie, die bei Meerschweinchen durch Bleivergiftung erzeugt wurde. *J. of Path.* 64. 211-222 (1952)

- Polani, P. : Experimentelle haemolytische Anämie bei der weißen Ratte: Leberbefunde. *J. of Path.* 67, 431-440 (1954)
- Polani, P. : Experimental haemolytic anemia in the Albino rat: hepatic aspects. *J. of Path. and Bact.* 67, 431 (1954)
- Ponder, E. : Effects produced by trypsin on certain properties of the human red cell. *Blood* 6, 351 (1951)
- Pribilla, W., Ernst, W., und Röttgen, W. : Diagnostische Untersuchungen mit radioaktivem Chrom. *Klin. Wschr.* 37, 23 (1959)
- Race, R. R. and Sanger, R. : Die Blutgruppen des Menschen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1958)
- Rapp, H. J., Rice, F. A. H., Mayer, M. M. : Purification and immunochemical characterization of alcohol-soluble, heat-stable hemolytic antibody-inhibiting hapten from sheep erythrocytes. *Fed. Proc.* 11, 479 (1952)
- Reimann, H. A. : Hyperproteinuria as a cause of autohemagglutination; observations in case of myetoma. *J. Am. Med. Ass.* 99, 1411-1414 (1932)
- Rosenthal, M. C., Dameshek u. Burkhard, R. : Trypsin-modified erythrocytes. Their use as Test cells in acquired hemolytic anemia. *Am. J. Clin. Path.* 21, 635 (1951)
- Rosenthal, M. C., Komninos, Z. D. and Dameshek, W. : Multiple antibody formation in autoimmune hemolytic anemias. *New England J. Med.* 248, 537 (1953)
- Roth, K. L. and Frumin, A. M. : In vitro Differentiation between Auto- and Isoimmune Antibodies by Protamine and Trypsin. *Science* 120, 945 (1954)
- Rous, R. : Destruction of the red Blood corpuscles in health and disease. *Physiol. Rev.* 3, 75 (1923)
- Sacchetti, C., Rossei, V. und Diena, F. : Behavior of erythroblasts in vitro in sera from cases of acquired haemolytic anaemia. *Brit. J. Hemat.* 4, 416-421 (1958)
- Samaille, J., Ropartz, C., Eyquem, A. : Anémie hémolytique expérimentale par hétéroimmunsérums chez le chien. Mise en évidence a l'aide de la réaction directe de Coombs de la fixation des protéins de l'animal sur ses propres globules rouges. *Ann. Inst. Pasteur* 85, 48 (1953)
- Seip, M. : Aplastic crisis on a case of immune-hemolytic anaemia. *Acta Medica Scandinavica*, Vol. CLIII 137 (1955)
- Silverstein, A. M., Maltaner, F. : Hemolysis with complement of intact azo-erythrocytes sensitized with antisera homologous to attached azo-grouping. *Fed. Proc.* 11, 481 (1952)
- Sockwell, G. D. : The Occurrence of a positive Coombs test in a case of galactosemia. *The Journal of Pediatrics*, Vol. 54, 769-775 (1959)

- Sutherland, A., Eisentraut, A. M.: The direct Coombstest in lead poisoning. *Blood* 11/2, 1024 (1956)
- Swisher, S. N., Young, L. E.: Studies on the mechanism of erythrocyte destruction initiated by antibodies. *Trans. - A. Am. Phys.* 67, 124 (1954)
- Schlegel, B.: Formveränderungen transfundierter Erythrocyten. *Aus: Ergebnis der Bluttransfusionsforschung* 99 (1955)
- Schloesser, L. L., Korst, D. R.: Radioactivity over the Spleen and Liver Following the Transfusion of Chromium⁵¹ Labelled Erythrocytes in Hemolytic Anemia. *The Journal of Clin. Invest.* 10, 1470 (1957)
- Schmidt, H.: Fortschritte der Immunitätsforschung. Die Konglutination. Das Komplement. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt (1959)
- Schmidt, H.: Fortschritte der Serologie. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt (1955)
- Schuboth, H.: Serologie und klinische Bedeutung der Autohämantikörper. S. Karger, Basel-New York (1958)
- Schwarz, G.: Die Verschiedenheit von agglutinierenden und lysierenden Antikörpern bei der Immunisierung mit Erythrocyten. *Ztschr. f. Immunitätsforschung* 449 (1955)
- Stein, W.: Zur Therapie der durch unvollständige Antikörper bedingten erworbenen haemolytischen Anämien. *Ärztl. Wschr.* 450 (1957)
- Stepantschitz, G. und Wagner, K.: Die Wirkung von Vitamin B₆ auf den Ablauf experimenteller haemolytischer Anämien. *Klin. Wschr.* 70 (1955)
- Stewart, W. B., Petenyi, C. W.: The survival time of canine erythrocytes modified by influenza virus. *Blood*, Vol. X, Nr. 3, 228 (1955)
- Stickl, H.: Über die Natur des T. Agglutininus. *Ztschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Therapie* 118 (1959)
- Stohlmann, F. jr. and Schneiderman, M. A.: Application of the Cr⁵¹ technique to the Study of experimental hemolysis in the dog. *The Journal of Labor. a. Clin. Med.* 1, 72-82 (1956)
- Stohlmann, F. jr.: Red cell survival in the dog determined by a method of differential agglutination employing canine anti-a serum. *The Journal of Labor. a. Clin. Med.* 1, 83-87 (1956)
- Storti, E., Vaccari, F.: Anticoagulants and haemolysis. *Ausgewählte Referate v. 4. Kongress d. intern. Europ. Hämatol. Gesellsch.*, Amsterdam 8-12. 9 (1953)
- Tischendorf, W., Frank, A., Punin, W.: Autohämagglutination und hämolytische Anämien. *Klin. Wschr.* 5, 262 (1948)
- Tischendorf, W.: Die Bedeutung atypischer Agglutinine für innere Krankheiten und hämatologische Syndrome. *Dtsch. med. Wschr.* 449 (1949)

- Tischendorf, W., Franke, R.: Experimentelle haemolytische Anämien und ihr Ablauf nach Milzentfernung. *Ztschr. f.d.ges.exper.Med.* 116, 92-104 (1950)
- Tischendorf, F.: Zur Morphologie der Milz. *Wissenschaftliches Beiblatt zur Materia Medica Nordmark*, Uetersen 31. August (1958)
- Teitel, N., Nicolau, C. T.: Loss of filtrability of erythrocytes coated with incomplete antibodies. *Nature*, 184. Vol. Dec. 5, 1808 (1959)
- Tyler, D. B.: An Autohemolytic Agent in Fetal Liver Extracts. *Experimental Biology Proceedings* 72, 491 (1949)
- Vaughan, J. H.: Immunologic features of erythrocyte sensitization. I. Acquired hemolytic disease. *Blood* 11, 2, 1085 (1956)
- Vaughan, J. H.: Immunologic features of erythrocyte sensitization. *Blood* 11/2, 1085-1096 (1956)
- de Vries, S. J.: Experimental Hemolytic Anemia by lysolecithin. *Le sang* 21, 278 (1950)
- de Vries, S. T.: Recherches sur le rôle de la lysocithine dans le mécanisme de l'hémolyse intravasculaire. *Rev. Hématol.* 6, 25-44 (1951)
- Wagner, K., Stepantschitz, G., Stepan, K. M. und Voill, F.: Ablauf experimenteller haemolytischer Anämien bei splenektomierten bzw. mit Trypanblau vorbehandelten Ratten. *Fol. Haematol.* 56, 231-235 (1956)
- Wagner, K.: Durch inkomplette Autoantikörper bedingte, akute, haemolytische aregeneratorische Anämie. *Acta Haematologica*, Vol. 14, 313 (1955)
- Wagley, Ph. F., Shu Chu Shen, Gardner, F. H. and Castle, W. B.: Studies of the destruction of red blood cells. *Journal of Laboratory Medicine* 33, 2, 1197 (1948). Zitiert nach Schuboth, H.: Serologie und klinische Bedeutung der Autohämantikörper. S. Karger, Basel - New York (1958)
- Wasastjerna, C., Dameshek, W., Komninos, Z.: Direkte Beobachtungen über intravaskuläre Agglutination von roten Blutkörperchen bei der erworbenen autoimmunen, haemolytischen Anämie. *J. Labor. a. Clin. Med.* 43, 98-106 (1954)
- Wasastjerna, C.: The mode of destruction sensitized red cells in the living organism. *Blood* 8, 1042 (1953)
- Wasastjerna, C., Pisciotto, A., Dameshek, W.: Direct observations of intravascular agglutination of red blood cells in the Cheek Pouch of hamsters with experimental heteroimmune hemolytic anaemia. *Acta med. Scand.* 148, 173 (1954)
- Wasastjerna, C.: The destruction of red blood corpuscles in experimental hemolytic anemia. *Acta med. Scand.* 140, 258 (1951)

- Weeden, A. R. , Datta, A. and Mollison, P. P. : Adsorption of Bacteria onto red cells leading to positive antiglobulin reactions. *Vox Sanguinis* 6, 523 (1960)
- Weiner, W. : Probleme der autoimmunhämolytischen Anämien. *Klin. Wschr.* 18, 885 (1960)
- Weisman, R. , Ham, T. H. , Hinz, C. F. and Harris, J. W. : Studies of the role of the spleen in the destruction of erythrocytes. *Transactions of the Association of American Physic.*, Vol. LXVIII, 131 (1955)
- Winn, H. J. , Matthew, D. C. , Wright, C. S. : Preparation and use of stroma of normal and trypsinized human red blood cells for quantitative hemagglutination studies. *Fed. Proc.* 11, 486 (1952)
- Wright, C. S. , Dodd, M. , Doan, Ch. and Zollinger, R. : Studies of Hemagglutinins in Hereditary Spherocytosis and in acquired Hemolytic Anemia. Their Relationship to the Hypersplenic mechanism. *J. of Lab. and Clin. Med.* 37, 165 (1951)
- Wright, C. S. , Doan, C. A. , Bouroncle, B. A. and Zollinger, R. : Direct splenic arterial and venous blood studies in the hypersplenic syndromes before and after epinephrine. *Blood* 6, 195 (1951)
- Young, Miller, G. , Christian, R. W. : Clinical and laboratory observations on autoimmune hemolytic disease. *Ann. Int. Med.* 35 : 507 (1951).
Zitiert nach Schuboth, H. : Serologie und klinische Bedeutung der Autohämantikörper. S. Karger, Basel - New York (1958)
- Young, L. E. , Richard, X. , Christian, Ervin, D. M. , Davis, R. W. , O'Brien, W. A. , Swisher, Sc. M. and Yuile, Ch. L. : Disease in Newborn Dogs. *Blood* 6/1, 291 (1951)
- Young, L. E. , Izzo, M. J. , Altman, K. I. and Swisher, N. : Studies on spontaneous in vitro autohemolysis in hemolytic disorders. *Blood* 11, 2, 977 (1956)
- Zinkham, W. H. and Diamond, L. K. : In vitro erythrophagocytosis in acquired hemolytic anemia. *Blood* 7, 592 (1952). Zitiert nach Schuboth, H. : Serologie und klinische Bedeutung der Autohämantikörper. S. Karger, Basel - New York (1958)

LEBENS LAUF

Am 6.9.1931 wurde ich als zweiter Sohn des damaligen Bezirksmonteurs Heinrich Kaul und seiner Ehefrau Maria, geb. Donau, in Waldböckelheim (Kreis Kreuznach) geboren.

Im Jahre 1942 kam ich an das Realgymnasium in Sobernheim, das ich am 3.7.1951 erfolgreich mit dem Abitur verließ.

Im Sommersemester 1952 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, wo ich im Sommer 1954 das Physikum bestand. Daraufhin belegte ich die klinischen Semester an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und noch einmal an der Würzburger Klinik. Im Herbst 1957 beendete ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen an der Universität Mainz.

Danach kam ich dem ärztlichen Beruf als Medizinalassistent bzw. nach Zustellung der Approbationsurkunde als Assistenzarzt in der Medizinischen Poliklinik Mainz und im St. Marienwörth-Krankenhaus Bad Kreuznach nach.



